

Universidad Autónoma de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario la Paz

**ESTUDIO PROSPECTIVO PARA LA VALIDACIÓN DE LA
DETECCIÓN Y ULTRAESTADIFICACIÓN DEL GANGLIO
CENTINELA EN ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE CÉRVIX**

TESIS DOCTORAL

Director: Dr. Francisco Javier de Santiago García, Dra. María Dolores Diestro Tejeda.

ELISA MORENO PALACIOS

2016

Elisa Moreno Palacios, 2016

elimorepal@gmail.com

A mis padres, por enseñarme el valor del estudio, la superación personal y por su apoyo incondicional.

A mis hermanas por su compañía, ayuda y sobretodo por sus risas.

Elisa Moreno Palacios

AGRADECIMIENTOS

Quería agradecer al Dr. de Santiago, Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario la Paz, por su docencia constante, dedicación, apoyo y dirección de la tesis, y por ser un ejemplo como profesional.

A la Dra. Diestro, Médico Adjunto de la Unidad de Ginecología Oncológica por iniciar este proyecto, su ayuda, confianza, dedicación, motivación constante y apoyo, tanto a lo largo de la residencia como durante la dirección de la tesis.

Al Dr. Zapardiel, Médico Adjunto de la Unidad de Ginecología Oncológica por saber transmitir la pasión por la investigación, su ayuda y motivación.

A la Dra. Hernández, Médico Adjunto de la Unidad de Ginecología Oncológica por su apoyo y confianza constante.

Al Dr. Jesús Díez, miembro del Servicio de Bioestadística, por su colaboración y disposición en todo momento.

Al Dr. Hardisson y la Dra. Yébenes, Jefe de Servicio y Médico Adjunto del Servicio de Anatomía Patológica por su ayuda y colaboración para desarrollar este proyecto conjuntamente.

A la Dra. Escabias, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Nuclear y al resto del equipo por su colaboración.

RESUMEN

En el cáncer de cérvix la afectación ganglionar al diagnóstico es el factor pronóstico independiente de mayor importancia. Clásicamente el “Gold Standar” para la estadificación ganglionar en los estadios iniciales del cáncer de cérvix ha sido la linfadenectomía pélvica bilateral. La linfadenectomía pélvica bilateral es un procedimiento quirúrgico no exento de morbilidad. Está asociada con complicaciones intraoperatorias, como lesiones vasculares y neurológicas, así como con complicaciones a largo plazo, como linfedema y linfocele. En ausencia de metástasis ganglionares, la linfadenectomía carece de valor terapéutico. La aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de cérvix surgió en un intento de disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica, sin sacrificar la información pronóstica obtenida de ella. El ganglio centinela se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor, siendo predictivo del resto de la cadena ganglionar.

Actualmente la técnica de ganglio centinela se realiza en pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales de la FIGO que van a ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Hasta el momento se han publicado múltiples estudios aplicando la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix, que incluyen más de 2000 pacientes sometidas a esta técnica. La biopsia selectiva de ganglio centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix ha demostrado ser una técnica fiable, por su alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo, además de aportar ventajas sobre la linfadenectomía pélvica en la estadificación del cáncer de cérvix.

Se ha realizado un Estudio Prospectivo Longitudinal de Casos Incidentes, para la validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la técnica combinada de inyección cervical de Tc⁹⁹ nanocoloide de albúmina y azul de metileno en pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales de la FIGO tratadas quirúrgicamente. Los

objetivos principales del estudio son la validación de la biopsia selectiva de Ganglio Centinela en cáncer de cérvix como método de detección de metástasis ganglionares de mayor sensibilidad que la linfadenectomía pélvica y la determinación del porcentaje de falsos negativos de la biopsia selectiva de ganglio centinela.

Desde abril de 2011 hasta Diciembre de 2014, 30 pacientes fueron incluidas en el estudio: 25 de estas pacientes diagnosticadas y tratadas en el Hospital Universitario la Paz y las 5 restantes en el Hospital Infanta Leonor. Todas las pacientes presentaron estadios iniciales de cáncer de cérvix al diagnóstico. En 3 de las 30 pacientes no se cumplió el protocolo completo establecido para la biopsia selectiva de ganglio centinela. En otras 2 pacientes no se realizó la inyección de Tc⁹⁹, realizándose la detección de ganglio centinela exclusivamente con azul de metileno, y en 1 paciente se inyectó el Tc⁹⁹ pero no se hizo el SPECT-TC ni la linfogamma-grafía.

La tasa de detección de ganglio centinela fue del 100%. Se identificaron un total de 86 ganglios centinela, indistintamente Tc⁹⁹ positivos, azules positivos o ambos. La mediana del número de ganglios centinela detectados por paciente fue de 3 ganglios, con un rango de 1-5. Se identificaron ganglios bilaterales en el 86,7% de las pacientes. Las localizaciones más frecuentes de detección de ganglios centinelas fueron la región iliaca externa y obturatriz, encontrándose un 13,9% de los mismos en localizaciones atípicas. Un 26,6% de las pacientes incluidas en el estudio (8 pacientes) presentaron metástasis ganglionares. De los ganglios centinela resecados, 13 presentaron infiltración tumoral en 7 pacientes, 10 macrometástasis y 3 micrometástasis. En el análisis histológico intraoperatorio se detectó infiltración tumoral en 10 ganglios centinela, en 5 pacientes. Hubo 3 ganglios centinela en 2 pacientes que se catalogaron como negativos en el estudio histológico intraoperatorio, diagnosticándose posteriormente en el estudio histológico definitivo micrometástasis ganglionares, definiéndose como falsos negativos

del estudio histológico intraoperatorio. Observando que el estudio histológico intraoperatorio presentó una sensibilidad del 76,9% y un valor predictivo negativo del 96%, tasa de falsos negativos del 23%.

La biopsia selectiva de ganglio centinela diagnosticó correctamente las metástasis ganglionares en 7 de las 8 pacientes, registrándose un caso con ganglio centinela negativo y ganglios pélvicos positivos, es decir, un falso negativo. La detección de ganglio centinela en nuestro estudio presentó una sensibilidad del 87%, un valor predictivo negativo del 95% y una tasa de falsos negativos del 12,5%, cuando estudiamos la serie completa. Cuando analizamos los datos de las 28 pacientes sometidas a la técnica combinada de detección de ganglio centinela con Tc⁹⁹ y azul de metileno, excluyendo las dos pacientes en que se realizó exclusivamente con azul de metileno, la sensibilidad es del 100%, el valor predictivo negativo es del 100% y presenta una tasa de falsos negativos del 0%.

La conclusión principal del estudio es que la biopsia selectiva de ganglio centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix realizada mediante la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul de metileno, y siempre y cuando la detección sea bilateral, permite realizar un mapeo linfático con una baja tasa de falsos negativos. Asimismo, la biopsia selectiva de ganglio centinela aumenta la sensibilidad de detección de metástasis ganglionares, debido a la detección de depósitos tumorales de bajo volumen y la localización de ganglios en regiones anatómicas atípicas. La ultraestadificación del ganglio centinela permite detectar un porcentaje de pacientes con un aumento de riesgo de recidiva y muerte por enfermedad, que requieren tratamiento adyuvante y serían infradiagnosticadas por los métodos de análisis histológicos convencionales. El estudio histológico intraoperatorio presenta una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, a expensas de la baja detección de

micrometástasis. La Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela es una técnica precisa y segura para la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales de cáncer de cérvix.

1. Introducción

1.1. Ganglio centinela

1.1.1 Historia y Concepto.....	7
1.1.2 Método de Detección.....	12
1.1.3 Análisis histológico.....	16

1.2 Cáncer de Cérvix

1.2.1 Epidemiología del Cáncer de Cérvix.....	19
1.2.2 Epidemiología del VPH.....	21
1.2.3 Anatomía Patológica.....	22
1.2.4 Estadificación clínica.....	25
1.2.5 Estudio de Extensión.....	27
1.2.6 Tratamiento.....	29

2. Hipótesis y Objetivos.....36**3. Material y Métodos**

3.1 Diseño del estudio.....	38
3.2 Protocolo de Actuación Biopsia selectiva de ganglio centinela.....	40
3.3 Estudio histológico del ganglio centinela.....	44
3.4 Variables recogidas.....	46
3.5 Análisis Estadístico.....	49
3.6 Plan de trabajo y Aplicabilidad.....	50

4. Resultados

4.1 Pacientes.....	51
--------------------	----

4.2 SPECT-TC	55
4.3 Tratamiento Quirúrgico	56
4.4 Estudio Histológico del Ganglio Centinela.....	60
4.5 Tratamiento Adyuvante.....	65
4.6 Seguimiento.....	65
5. Discusión.....	69
6. Conclusiones.....	84
7. Referencias Bibliográficas.....	86
Anexo I: Acrónimos.....	100
Anexo II: Índice de Figuras.....	102
Anexo III: Índice de Tablas.....	103
Anexo IV: Índice de Gráficos.....	104

1. INTRODUCCIÓN

1.1 GANGLIO CENTINELA

1.1.1 Historia y Concepto

Durante siglos se ha estudiado la diseminación linfática de los tumores sólidos y su implicación en el pronóstico de las pacientes. Fue Virchow quien a mediados del siglo XIX describió el sistema linfático y como en presencia de infecciones o tumores, éstos ganglios se encontraban infiltrados por bacterias o células tumorales (1).

En un intento de diagnosticar y resear las posibles metástasis ganglionares, se incorporó la linfadenectomía regional completa como parte fundamental de la estadificación y tratamiento de algunos cánceres, observándose una alta tasa de complicaciones tanto agudas como crónicas. El concepto de ganglio centinela surgió en un intento de disminuir la morbilidad quirúrgica, sin sacrificar el pronóstico de los pacientes.

El término ***Ganglio Centinela*** fue acuñado por Braithwait en 1923, quien describió el “glands sentinel”, y lo definió como la presencia de unos nódulos en los que finalizaba el drenaje linfático tras la inyección de colorantes vitales, demostrando la presencia de estos ganglios primero en gatos y posteriormente en humanos (2). Braithwait definió el ganglio centinela como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor.

Cabañas, en 1977, fue el primero en demostrar en tumores primarios de pene la existencia de unos nódulos linfáticos, que llamó ganglios centinela, por ser los primeros en los que los tumores metastatizaban (3). Para ello, realizó una linfogammagrafía mediante la canalización del canal linfático dorsal del pene en 100 pacientes, incluyendo 10 pacientes sin enfermedad, 10 pacientes con lesiones benignas de pene y 80 pacientes con cáncer de pene. Observó drenaje linfático en la linfogammagrafía en 46 pacientes, de los cuales 15 presentaron metástasis ganglionares y en 12 de ellos, solo el ganglio centinela estaba afecto

tras la linfadenectomía ganglionar. Cabañas concluyó que el ganglio centinela es el primer lugar al que metastatiza el tumor y puede ser el único ganglio afecto.

El mismo Cabañas en 1992 demostró en los pacientes con cáncer de pene que en ausencia de metástasis en el ganglio centinela no era necesario completar la linfadenectomía inguino-femoral. Demostrando que anatómica, clínica e histológicamente el ganglio centinela es el primer lugar en el que metastatizan los tumores primarios de pene, y frecuentemente es el único ganglio afecto. Cabañas concluye recomendando la biopsia selectiva bilateral de ganglio centinela en cáncer de pene como primera opción quirúrgica, realizando la linfadenectomía inguino-femoral solo en los casos en los que el ganglio centinela sea positivo (4).

El melanoma fue siguiente tumor en el que se comenzó a estudiar la aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela. Previamente se había demostrado que la vía linfática es la principal vía de diseminación del melanoma y que la afectación ganglionar es el factor pronóstico de mayor importancia. Pero se ponía en duda la indicación de la linfadenectomía regional sistemática en todos los pacientes, ya que solo el 15-20% de los pacientes presentan metástasis ganglionares al diagnóstico, y por tanto, un 75-80% de los pacientes serían sometidos a una cirugía con una alta morbilidad asociada, sin beneficio. Morton publicó en 1992 una serie de 267 pacientes con melanoma en estadios iniciales en los que realizó biopsia selectiva de ganglio centinela mediante la inyección peritumoral de un colorante vital, identificando el primer ganglio al que drena el colorante como ganglio centinela (5). Con una tasa de detección del 81% y una tasa de falsos negativos del 1%, Morton propuso la biopsia selectiva de ganglio centinela como una técnica precisa y fiable para identificar pacientes con melanomas de peor pronóstico, que se podrían beneficiar de una linfadenectomía regional completa y/o posterior tratamiento adyuvante.

Múltiples estudios siguieron a éste, pero es en 1999 cuando se publica un estudio multicéntrico que incluye más de 1000 pacientes con melanoma, que valida la técnica de ganglio centinela como la técnica de elección para el tratamiento y estadificación del melanoma con una tasa de detección del 98%, con la técnica combinada de inyección de Tecnecio⁹⁹ (Tc⁹⁹) y azul de metileno (6). Este estudio también concluye que es necesario realizar la biopsia selectiva de ganglio centinela en 30 casos consecutivos, para completar la curva de aprendizaje y poder aplicar la técnica con seguridad oncológica. En el momento actual la biopsia selectiva de ganglio centinela es la técnica de elección en el tratamiento y estadificación del melanoma.

Posteriormente se comenzó a estudiar la aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de mama. Fue Krag quien en 1993 presenta la primera serie de 22 pacientes con cáncer de mama a las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela. La detección del ganglio centinela fue realizada mediante la examinación axilar con gamma sonda previa inyección peritumoral de Tc⁹⁹ 4 horas antes de la cirugía. Con esta técnica consiguió identificar uno o varios ganglios centinelas en 18 de las 22 pacientes, de las cuales 7 presentaban metástasis en el ganglio centinela y en 3 de éstas, únicamente estaba afecto el ganglio centinela. Krag concluyó que la biopsia selectiva de ganglio centinela tras la inyección de Tc⁹⁹ es posible, y que el ganglio centinela puede predecir correctamente el estado de la cadena ganglionar en el cáncer de mama (7). Tras esta primera serie de pacientes, se publican muchos estudios que demostraron la aplicabilidad de la técnica de ganglio centinela en cáncer de mama.

Cinco años después, en 1998, se publica un estudio multicéntrico randomizado que incluye más de 1000 pacientes con cáncer de mama sin afectación axilar clínica, que valida la biopsia selectiva de ganglio centinela como la técnica idónea para el tratamiento y estadificación del cáncer de mama, demostrando menor morbilidad y mejor calidad de vida en

comparación con la linfadenectomía axilar (8). En 2006 Veronesi reporta un estudio randomizado que incluye 516 pacientes, en el que compara pacientes en las que se realiza linfadenectomía axilar tras biopsia selectiva de ganglio centinela y pacientes en las que solo se realiza biopsia selectiva de ganglio centinela siendo éste negativo, estudiando el riesgo de recidiva y la supervivencia. Concluye que la biopsia selectiva de ganglio centinela en mama es oncológicamente segura, y que la linfadenectomía axilar sistemática sin afectación ganglionar no está justificada (9). Actualmente el ganglio centinela es una técnica validada y aplicada de rutina en el tratamiento del cáncer de mama.

En el cáncer de vulva, el tratamiento estandarizado consistía en la resección amplia del tumor conjuntamente con la realización de una linfadenectomía inguinal unilateral o bilateral dependiendo de la localización del tumor, asociándose a ésta última una alta tasa de complicaciones, como linfedema crónico del miembro inferior y dehiscencia de la cicatriz, que afectan al 19% y 29% de las pacientes sometidas a ella respectivamente (10). La alta tasa de complicaciones asociada a la linfadenectomía inguinal, conjuntamente con el hecho de que solo el 25-30% de las pacientes con cáncer de vulva presentan metástasis ganglionares en el momento del diagnóstico, hizo que se comenzara a investigar la aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el manejo de las pacientes con cáncer de vulva. Es Levenback quien publica en 1994 los primeros resultados de la detección de ganglio centinela en cáncer de vulva mediante la aplicación de azul de metileno peritumoral en una serie de 9 pacientes (11). Posteriormente Levenback presenta una ampliación del estudio incluyendo un total de 21 pacientes, en las que detecta ganglios centinela en 18 de ellas. Levenback concluye que la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica segura y fácil de realizar en pacientes con cáncer de vulva (12). Recientemente se ha publicado un meta-análisis que afirma que la evidencia científica avala la recomendación del uso de la biopsia selectiva de

ganglio centinela en pacientes con tumores de vulva unifocales, menores de 4cm y sin ganglios inguinales sospechosos de infiltración tumoral (13).

La validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de pene, melanoma, mama y vulva lleva a la investigación y desarrollo de la aplicación de esta técnica en otros tumores ginecológicos como el cáncer de cérvix y endometrio (14–16).

Burke publica, en 1996, la primera serie que incluye exclusivamente pacientes con cáncer de endometrio a las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela. Incluye 15 pacientes con cáncer de endometrio confinado al útero, a las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela mediante la inyección subserosa en 3 puntos de la línea media uterina de azul de isosulfán, observándose canalículos azules en todas las pacientes y detectándose ganglios azules en el 67% de las pacientes (17). Múltiples estudios investigando la aplicabilidad del ganglio centinela en cáncer de endometrio siguen a éste, siendo actualmente un tema en auge.

En 1999 Echt publica la primera serie de pacientes con cáncer de cérvix en las que se realiza biopsia selectiva de ganglio centinela. Este trabajo incluye 13 pacientes con cáncer de cérvix, útero y vulva, en las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela mediante la inyección de colorante vital, presentando una tasa de detección del 15,4%, 0% y 75% respectivamente. Las pacientes con cáncer de cérvix presentaban una tasa de detección de ganglio centinela del 15,4%, que se justifica por el pequeño tamaño de la muestra y la novedad de la técnica. Este estudio marca el comienzo de la investigación del uso del ganglio centinela en el cáncer de cérvix (18).

Recientemente las guías clínicas del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), en su edición del año 2015, han incluido el mapeo linfático del ganglio centinela para la estadificación quirúrgica de los carcinomas de cérvix y de endometrio (19,20). Debe

realizarse en aquellos centros que dispongan de la técnica y por equipos quirúrgicos con experiencia avanzada en Cirugía Mínimamente Invasiva, laparoscópica o robótica.

1.1.2 Método de detección

El método de detección del ganglio centinela ha variado a lo largo de la historia y del tumor a estudio. Para identificar el ganglio centinela, independientemente del tumor, es necesario inyectar una sustancia que posea la capacidad de migración por los canalículos linfáticos, marcando el primer ganglio de drenaje linfático del tumor y permitiendo su detección. Clásicamente, se han utilizado dos tipos de marcadores: los colorantes vitales y los radiotrazadores. Recientemente se han incorporado los colorantes fluorescentes al uso clínico para la biopsia selectiva del ganglio centinela.

Se comenzó utilizando colorantes vitales como el azul de isosulfán, también llamado azul patente, o el azul de metileno. Estos colorantes, tras ser inyectados, migran por los canalículos linfáticos hasta el primer ganglio de drenaje o ganglio centinela, coloreando tanto el canalículo como el ganglio de azul intenso, siendo identificados por los cirujanos gracias al cambio de color. No obstante, para localizar los ganglios centinela con esta técnica es necesario conocer la región linfática a la que drena el tumor, así como realizar una disección minuciosa y completa de los espacios anatómicos, para la correcta visualización del canal linfático, de tal manera que se pueda seguir desde su punto de inyección hasta la región linfática de drenaje (Figura 1). Para la realización de esta técnica se requiere un conocimiento exhaustivo de la región anatómica en la que drena el tumor, para su correcta disección y examinación, lo que se traduce en la necesidad de ser realizado por cirujanos expertos.

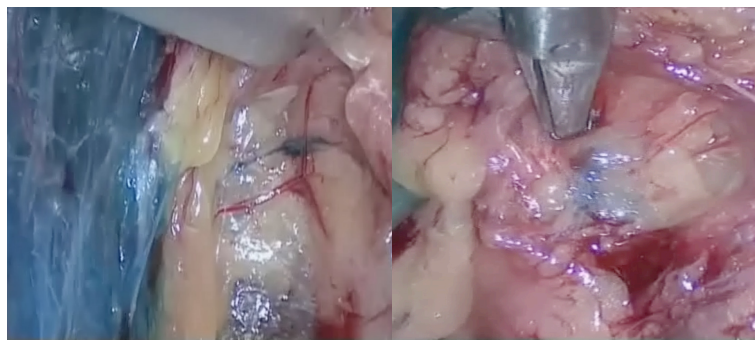


Figura 1. Detección de ganglio centinela con Azul de Metileno, se puede observar el canaliculo azul (imagen izquierda) y el ganglio azul (imagen de la derecha).

En órganos centrales, como el cérvix o el útero, con drenajes linfáticos complejos y bilaterales, la técnica de identificación de ganglios centinela con colorantes vitales tiene un uso limitado, pudiendo tener bajas tasas de detección. Para salvar este problema se comenzaron a utilizar los radiocoloides, que son proteínas marcadas con radiotrazadores. Estas proteínas tienen la capacidad de migrar al ganglio centinela y pueden ser identificadas durante la cirugía con una gamma-sonda que detecta radiactividad. El Tc^{99} ha sido el radiotrazador más utilizado hasta el momento por tener una vida media corta, de aproximadamente 6 horas, traduciéndose en una exposición mínima a la radiación, tanto para la paciente como para los cirujanos. El Tc^{99} se usa para marcar diferentes sustancias con capacidad de migración, utilizándose habitualmente: albumina, coloide de sulfuro, antimonio trisulfide o fitato. Estas sustancias se diferencian básicamente en el tamaño de la partícula, que a la vez determina la velocidad de migración y el tiempo de permanencia de la misma en el ganglio. Partículas muy pequeñas, menos de 50nm, migran rápidamente pero permanecen poco tiempo en el ganglio, por lo que pueden marcar ganglios secundarios, llevando a detectar falsos negativos o un número elevado de ganglios centinela. Partículas más grandes, de 200-1000nm, tardan más en migrar permaneciendo más tiempo en el ganglio centinela,

identificando un menor número de ganglios, pero necesitando más tiempo de espera entre la inyección y la búsqueda del mismo (21).

El uso de radiotrazadores, como técnica de detección de ganglio centinela, permite la realización de técnicas de imagen prequirúrgicas. El propósito de la imagen prequirúrgica es la identificación de la región linfática a la que drena el radiotrazador, así como determinar el número y la localización de los ganglios centinela detectados, con el fin de facilitar la identificación quirúrgica del ganglio o los ganglios centinela. Se comenzó utilizando la linfogammagrafía tras la inyección de Tc^{99} , que consiste en la realización de imágenes planares anteroposteriores y laterales, presentando mayor dificultad para la localización anatómica exacta de drenaje del ganglio centinela. Con el fin de mejorar la detección espacial de los ganglios centinela se empezó a utilizar el SPECT-TC que combina imágenes funcionales y anatómicas, demostrando una mejor localización espacial de los ganglios centinela (Figura 2). La realización de una técnica de imagen prequirúrgica podría facilitar la identificación del ganglio centinela durante la cirugía, ya que permite conocer la localización aproximada del mismo de manera preoperatoria, disminuyendo el tiempo quirúrgico y las complicaciones operatorias (22).

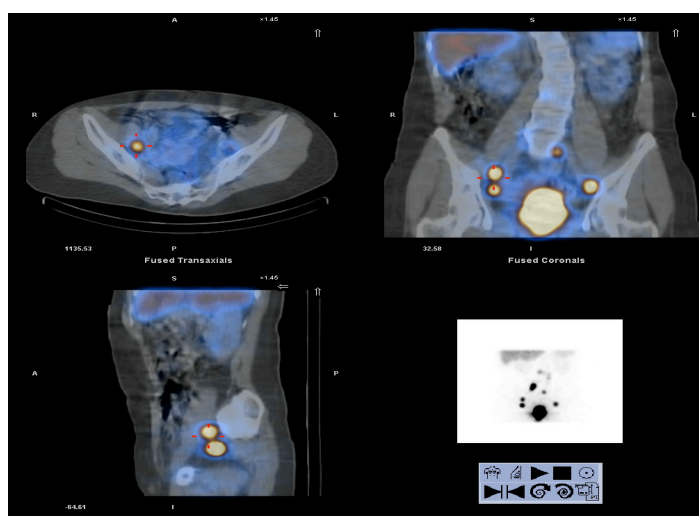


Figura 2. Imágenes de SPECT-TC preoperatorio.

En el quirófano los ganglios marcados con Tc^{99} se identifican mediante el examen de las regiones linfáticas con una gamma-sonda que permite detectar la radiactividad. Se define el ganglio centinela como aquel ganglio detectado con gamma-sonda con una radiactividad cinco veces superior a la del medio (Figura 3).

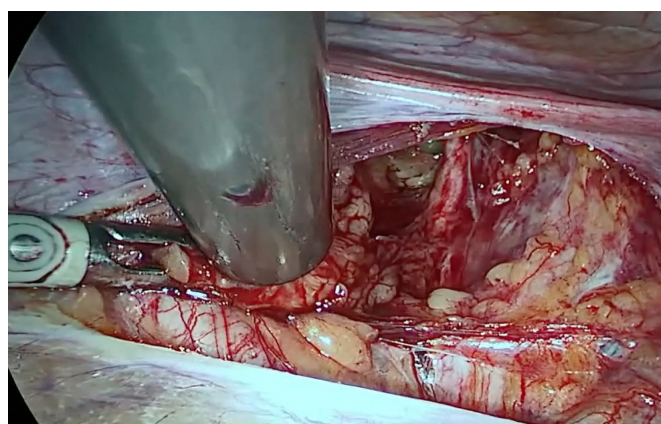


Figura 3. Detección de ganglio centinela con gamma-sonda.

Recientemente se han incorporado los colorantes fluorescentes, como técnica novedosa para la detección de ganglio centinela. Hasta el momento, el único colorante fluorescente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para uso en humanos es el verde de indocianina. Estos colorantes tras ser inyectados peritumoralmente muestran fluorescencia al aplicar una luz con una longitud de onda de 700-900nm cercana al espectro infrarrojo, por lo tanto no visible al ojo humano, y consecuentemente no altera el campo quirúrgico. La fluorescencia puede penetrar varios milímetros en sangre o tejidos blandos, permitiendo su identificación aun sin estar en la superficie del tejido. Estos colorantes se pueden usar en cirugía abierta o laparoscópica. Para visualizar la fluorescencia es necesario

un sistema de imagen capaz de detectarlo y hacerlo visible al ojo humano. Debido al incremento en la aplicación de esta tecnología se están desarrollando profusamente nuevos sistemas de imagen tanto para cirugía abierta como laparoscópica. Tras la inyección del colorante, se visualizan fluorescentes tanto el/los canalículos como el/los ganglios centinela (Figura 4). Actualmente es una técnica en desarrollo, pero cada vez son más los estudios publicados que usan la fluorescencia para la detección de ganglios centinela en cáncer de vulva, endometrio y cérvix (23,24).

La utilización de la técnica combinada de detección con la inyección de un radiotrazador y un colorante vital, junto con el uso de una prueba de imagen preoperatoria, han permitido mejorar tanto la detección del ganglio centinela, como los conocimientos del drenaje linfático en el cérvix.

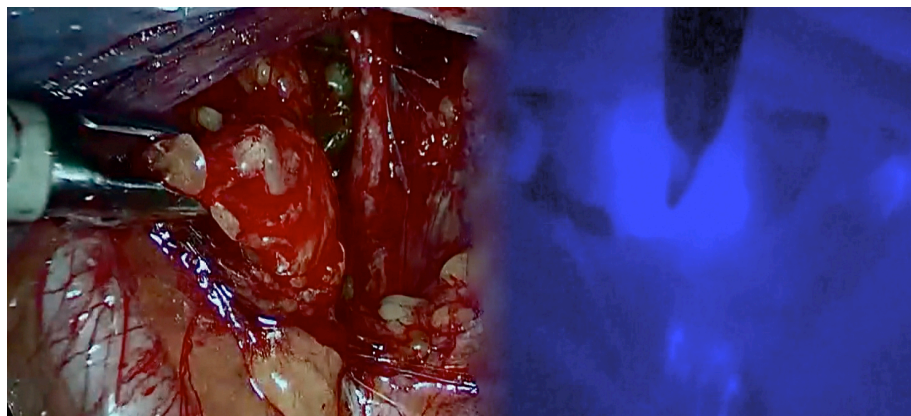


Figura 4. Detección de ganglio centinela con Verde de Indocianina.

1.1.3 Análisis Histológico del Ganglio Centinela

El análisis histológico de los ganglios centinela, independientemente de la localización del tumor a estudio, presenta varias peculiaridades con respecto al estudio histológico de otras

piezas quirúrgicas, ya que nos permite realizar un examen histológico intraoperatorio, que puede modificar la actitud quirúrgica, así como una ultraestadificación diferida para detectar depósitos tumorales de bajo volumen que pueden pasar desapercibidos con el estudio histológico convencional.

El análisis intraoperatorio es fundamental, ya que, el conocimiento de la afectación ganglionar en el mismo acto quirúrgico permite modificar la actitud terapéutica, por ejemplo realizando la linfadenectomía regional completa. El análisis histológico intraoperatorio del ganglio centinela consiste en la realización de una seriación macroscópica mediante corte por congelación y tinción con Hematoxilina & Eosina. El inconveniente del análisis histológico intraoperatorio es que presenta una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, especialmente para detectar depósitos tumorales de bajo volumen, y aumenta el tiempo quirúrgico (25). Se están investigando nuevas técnicas de estudio histológico intraoperatorias más precisas y rápidas, sobre todo para la identificación de micrometástasis (26–28).

La ultraestadificación diferida del ganglio centinela permite detectar enfermedad tumoral de bajo volumen, como micrometástasis y células tumorales aisladas. Se pueden distinguir tres niveles de Ultraestadificación del ganglio centinela: Histológica (impronta citológica, seriación macroscópica con Hematoxilina-Eosina), Inmunohistoquímica (pancitoqueratinas: AE1/AE3, PCR citoqueratinas específicas) y Molecular (amplificación mRNA, OSNA). En ausencia de una definición específica de enfermedad tumoral de bajo volumen en cáncer de cérvix, se adoptaron los criterios de la American Joint Committee of Cancer (AJCC) para el cáncer de mama, que define la macrometástasis como depósitos tumorales ganglionares de más de 2mm, la micrometástasis como depósitos tumorales menores de 2mm pero mayores de 0,2mm y células tumorales aisladas como depósitos tumorales menores de 0.2mm (29). Para la ultraestadificación se realiza seriación

macroscópica del ganglio centinela a intervalos de 150µm y se aplica una técnica de tinción inmunohistoquímica.

La técnica de análisis inmunohistoquímica más utilizada en el cáncer de cérvix es la tinción con anticuerpos Pancitoqueratina E1/E3 (Figura 5). Las citoqueratinas son un conjunto de proteínas monofilamento que forman parte del complejo citoesquelético de la epidermis y de otros tejidos epidérmicos. El cáncer de cérvix epidermoide es un tumor maligno que deriva del epitelio, que intrínsecamente expresa citoqueratinas, mientras que las células ganglionares en condiciones normales no expresan esta proteína. Por ello la infiltración tumoral ganglionar puede ser diagnosticada por la expresión de citoqueratinas en el ganglio, con técnicas de inmunohistoquímica o biología molecular (30).

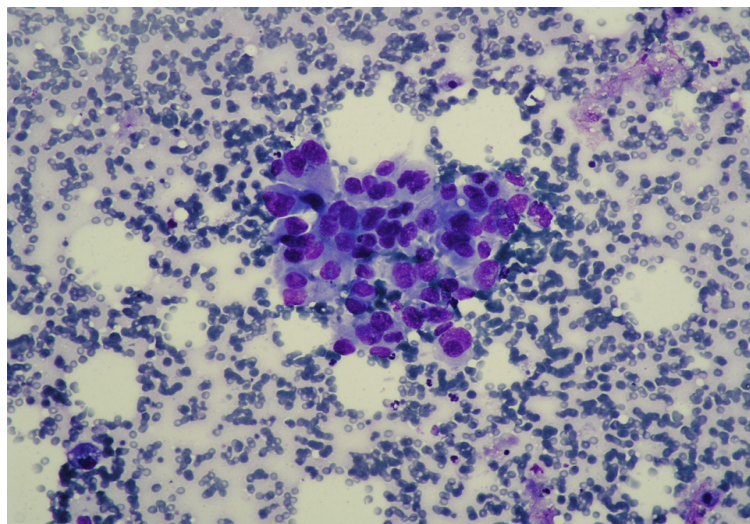


Figura 5. Micrometástasis detectada con técnica Inmunohistoquímica (Pancitoqueratinas AE1/AE3).

Las técnicas inmunohistoquímicas son caras, y por tanto no son coste-efectivas si se aplican en todos los ganglios resecados en una linfadenectomía pélvica completa. Pero en el caso del análisis de un número limitado de ganglios, como son los ganglios centinela, resulta una técnica coste-efectiva, debido a la importancia pronóstica de la información obtenida.

Si tras el análisis convencional y la ultraestadificación no se encuentran depósitos tumorales el ganglio centinela se clasifica como negativo. Si se localizan depósitos tumorales es necesario especificar el tamaño de estos depósitos en el informe histológico definitivo.

1.2 CANCER DE CÉRVIX

1.2.1 Epidemiología del Cáncer de Cérvix

El cáncer de cérvix es el segundo cáncer en frecuencia y la tercera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial. En 2008 se diagnosticaron aproximadamente 500.000 nuevos casos de cáncer de cérvix y ocurrieron 265.700 muertes por cáncer de cérvix en el mundo (31). El 88% de las muertes por cáncer de cérvix ocurren en países en vías de desarrollo, donde se diagnostican anualmente el 83% de los cánceres de cérvix (Figura 6).

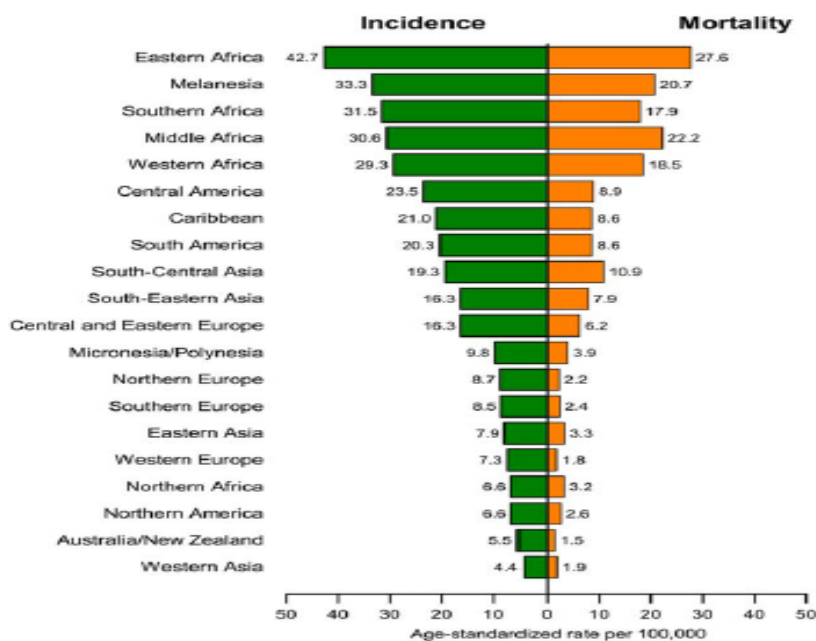


Figura 6. Incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix por áreas geográficas (31).

Las vastas diferencias geográficas en el diagnóstico y muerte por cáncer de cérvix se deben mayoritariamente a la accesibilidad a los programas de cribado poblacional con citología cervical, que varía ampliamente dependiendo de los países. El cribado poblacional permite la detección y tratamiento de lesiones pre-cancerígenas, así como la detección del virus del papiloma humano (VPH). En los países desarrollados en los que los programas de cribado poblacional llevan instaurados más de 40 años, se ha detectado una disminución de la incidencia de cáncer de cérvix de hasta un 65% en su población (31).

La edad media de diagnóstico de cáncer de cérvix es de 48 años, aunque aproximadamente el 47% de los cánceres de cérvix se diagnostican en mujeres menores de 35 años. Solo el 10% de los diagnósticos se hacen en mujeres mayores de 65 años. Aproximadamente el 44% de los cánceres de cérvix se diagnostican en estadios iniciales, no siendo así en los países en vías de desarrollo donde más del 50% se diagnostican en estadios avanzados.

En España, el cáncer de cérvix presenta el undécimo lugar en incidencia en las mujeres de todas las edades, pero el segundo en las mujeres entre 15 y 44 años, solo superado por el cáncer de mama. La *International Agency for Research on Cancer* estimaba el diagnóstico de 2.511 casos nuevos de cáncer de cérvix y 848 muertes por ésta enfermedad en España en 2012 (32). No obstante, se prevé una disminución de la incidencia en las próximas dos décadas, por el impacto de la vacunación, el cribado citológico y la determinación cervical de VPH.

El cáncer de cérvix en España representa la decimoquinta causa de muerte por cáncer en la población general, siendo la tercera en mujeres de entre 15-44 años, con una tasa poblacional ajustada a la edad (TAE) de incidencia media de 1.9/100.000 mujeres/año solo superado por el cáncer de pulmón y de mama.

1.2.2 Epidemiología del VPH

La asociación observada entre infección por VPH y cáncer de cérvix es una de las más consistentes en el ámbito de la oncología. El cáncer de cérvix es una enfermedad propia de la mujer sexualmente activa, ya que para su desarrollo es necesario, pero no suficiente, la infección por VPH. Por lo tanto, los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix son los mismos que para el contagio del VPH, comienzo precoz de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales y contacto con varones de riesgo.

El VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo. A escala mundial es responsable de un 4,8% de todos los cánceres. Del total de los cánceres diagnosticados, el 6,9% de los tumores diagnosticados en países en vías de desarrollo tienen una relación causal con VPH, en comparación con un 2,1% en países desarrollados (33).

El VPH ha demostrado una intensa relación causal no solo con el cáncer de cérvix sino también con otros cánceres como son el cáncer de pene, vulva, vagina, ano y orofarínge. De los cánceres atribuidos a este virus, el cáncer de cérvix es el cáncer más frecuente, representando el 86.9% de los cánceres causados por VPH. Las mujeres jóvenes muestran una mayor tasa de cáncer relacionado con VPH, con casi la mitad de los casos presentándose en mujeres menores de 50 años (33).

El 70-80% de las mujeres y hombres sexualmente activos han estado expuestos al VPH en algún momento de su vida. Se estima la existencia de 310 millones de portadores de VPH, de los cuales 27 millones corresponderían a condilomas acuminados y 68.400 a casos de cáncer de vulva, ano, vagina, pene y orofaríngea (34).

La prevalencia global de VPH en la población femenina es de aproximadamente 11-12%, variando de manera considerable dependiendo de las áreas geográficas. La prevalencia de VPH es particularmente alta en el este de Europa y el Caribe donde el porcentaje llega a un 30%. En general hay una diferencia entre países en vías de desarrollo donde la prevalencia de

la infección por VPH es considerablemente superior que en países desarrollados, que presentan una prevalencia menor, siguiendo una distribución similar a la de la incidencia de cáncer de cérvix (Figura 7) (35).

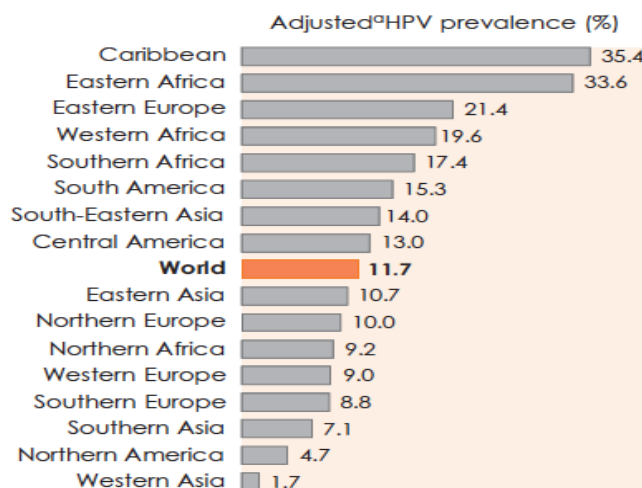


Figura 7. Prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal, meta-análisis basado en 1.016.719 mujeres (35).

1.2.3 Anatomía Patológica

Los carcinomas de cérvix, independientemente de su tipo histológico, se originan prácticamente en su totalidad en la zona de transformación cervical, desde donde se extienden al exocérnix, endocérnix o a ambos. Existen múltiples tipos histológicos, clasificados en 2003 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla 1). El tipo histológico más frecuente es el carcinoma escamoso, seguido por el adenocarcinoma y en tercer lugar por el adenoescamoso (36).

El carcinoma escamoso de cérvix es el tipo histológico más frecuente, representando el 70-80% de todos los cánceres de cérvix. Microscópicamente los carcinomas escamosos pueden mostrar distintos patrones, distinguiéndose

fundamentalmente dos: el carcinoma escamoso queratinizado y el no queratinizado, siendo éste último el más habitual.

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico en frecuencia en el cáncer de cérvix, representando el 10-15% de los tumores de cérvix. Existen numerosos subtipos histológicos diferentes de adenocarcinoma, siendo el adenocarcinoma mucinoso la variedad más usual.

Los carcinomas adenoescamosos representan el tercer carcinoma de cérvix en frecuencia. Se caracterizan por la presencia simultánea de diferenciación escamosa y glandular.

Los tumores neuroendocrinos de cérvix son tumores poco frecuentes y mucho más agresivos que estadios comparables de carcinomas escamosos indiferenciados, siendo el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma neuroendocrino de células grandes los de peor pronóstico. Estos tumores presentan un manejo terapéutico diferente al resto de los carcinomas de cérvix, debido a su mal pronóstico.

Siempre se debe obtener la confirmación histológica del cáncer de cérvix. En los casos en los que se visualice una lesión cervical se puede realizar una biopsia de la lesión directamente, o si se detecta una alteración celular en la citología se puede realizar la biopsia mediante conización cervical o biopsia dirigida mediante colposcopia. El informe histológico de la pieza de biopsia cervical o del cono cervical, debe incluir la siguiente información: tipo histológico, medida del tumor en superficie, grosor máximo de infiltración estromal, grado de diferenciación celular (G1, G2 o G3), presencia o ausencia de invasión linfovascular (ILV), existencia de lesiones premalignas acompañantes y márgenes de la pieza quirúrgica. La información histológica tumoral es fundamental para planificar el tratamiento y asesorar el riesgo de recurrencia de la paciente.

Tumores escamosos y precursores	Carcinoma escamoso	Queratinizante No queratinizante Basaloide Verrucoso Condilomatoso Papilar Tipo Linfoepitelioma Escamotransicional
	Carcinoma escamosos con invasión incipiente	
	Neoplasia escamosa intraepitelial	
Tumores glandulares y precursores	Adenocarcinoma	Intestinal Endocervical Villoglandular De células en anillo de sello De desviación mínima
		Adenocarcinoma mucinoso
		Adenocarcinoma Endometrioide
		Adenocarcinoma seroso
		Adenocarcinoma mesonéfrico
	Adenocarcinoma con invasión incipiente	
	Adenocarcinoma in situ	
Otros tumores epiteliales	Carcinoma Adenoescamoso	Variante de células esmeriladas (Glassy)
	Carcinoma adenoide quístico	
	Tumores neuroendocrinos	Carcinoide Carcinoide atípico Carcinoma de células pequeñas
	Carcinoma indiferenciado	Ca. Neuroendocrino de células grandes

Tabla 1. Tipos histológicos de cáncer de cérvix (OMS, 2003) (36).

1.2.4 Estadificación Clínica

El 44% de los cánceres de cérvix se diagnostican en estadios iniciales. En pacientes menores de 35 años el 80% de los cánceres de cérvix se diagnostican en estadios tempranos, mientras que en pacientes mayores de 50 años el diagnóstico en estadios iniciales se produce en menos del 50% de los casos.

Clínicamente se trata de una neoplasia poco sintomática. Los tumores en estadios iniciales suelen ser asintomáticos, diagnosticándose principalmente por cribado citológico. La enfermedad puede cursar de manera asintomática incluso en estadios avanzados.

El síntoma de presentación en la mayoría de los casos es la metrorragia postcoital, pudiendo aparecer leucorrea maloliente y/o sanguinolenta. En estadios avanzados pueden aparecer otros síntomas como dolor sacro referido a flanco y extremidades, generalmente secundario a compresión ureteral, pélvica o nerviosa; así como disuria, hematuria y/o rectorragia por invasión tumoral ureteral, vesical y/o rectal, pudiendo aparecer tenesmo rectal o fistulas recto-vaginales y/o vésico-vaginales.

Respecto a la exploración física, en estadios iniciales las neoplasias cervicales pueden ser visibles por colposcopia como lesiones exofíticas (60%), endofíticas (30%) o ambas. Las lesiones exofíticas aparecen como masas vegetantes, irregulares, sangrantes que se extienden en superficie. Las lesiones endofíticas poseen un crecimiento en profundidad invadiendo el estroma subyacente de forma que el cérvix aparece voluminoso y deformado.

Como ya se ha reseñado, siempre es obligatoria la confirmación histológica de la lesión, por lo que es necesario en todos los casos tomar una muestra histológica ya sea por biopsia dirigida mediante colposcopia, mediante conización o mediante legrado endocervical.

La estadificación del cáncer de cérvix es clínica, basada en la exploración física y en los resultados de determinadas pruebas complementarias. El objetivo de la estadificación es principalmente, adoptar un lenguaje común y estandarizado para determinar el pronóstico y orientar la actitud terapéutica de las pacientes de forma homogénea. Actualmente se usa la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) para determinar el estadio del cáncer de cérvix al diagnóstico, siendo una clasificación clínica en la que no está incluida el estado ganglionar como ítem a valorar (Tabla 2)(37).

ESTADIO FIGO	Descripción de los Hallazgos
FIGO 0	Carcinoma in situ
FIGO 1	Carcinoma de cérvix confinado a cérvix (la extensión a cuerpo no cambia el estadio)
IA	Carcinoma invasivo con lesión microscópica. Toda lesión visible macroscópicamente (incluso con invasión superficial) son IB
IA1	Invasión estromal $\leq 3\text{mm}$ en profundidad y \leq de 7mm en extensión horizontal
IA2	Invasión estromal $> 3\text{mm}$ y $\leq 5\text{mm}$ en profundidad y $\leq 7\text{mm}$ en extensión horizontal
IB	Lesión visible macroscópicamente o lesión mayor que IA2
IB1	Lesión clínicamente $\leq 4\text{cm}$ en su mayor dimensión
IB2	Lesión clínicamente $> 4\text{cm}$ en su dimensión mayor
FIGO II	El tumor invade más allá del cuerpo uterino, pero no invade la pared pélvica o el tercio inferior de vagina
IIA	Invade vagina superior. Sin invasión parametrial
IIA1	Lesión clínica $< 4\text{cm}$ en su diámetro mayor
IIA2	Lesión clínica $> 4\text{cm}$ en su diámetro mayor
IIB	Con invasión parametrial
FIGO III	El tumor se extiende a pared pélvica y/o invade el tercio inferior de vagina y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes
IIIA	El tumor invade el tercio inferior de vagina
IIIB	El tumor se extiende a pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñones no funcionantes
FIGO IVA	El tumor invade mucosa de vejiga o recto y/o se extiende más allá de la pelvis
FIGO IVB	Metástasis a distancia

Tabla 2. Estadificación FIGO del cáncer de cérvix de 2009 (37).

Para una correcta estadificación es fundamental un examen físico exhaustivo, pudiendo realizarlo bajo anestesia general si es necesario. Con la exploración física se pretende determinar el tamaño del tumor, la posible invasión vaginal y la posible invasión parametrial, siendo necesario la realización de un tacto rectal, ya que permite una mejor medición del volumen tumoral y asesoramiento del grado de afectación parametrial. Es necesario explorar las cadenas ganglionares inguinales y supraclaviculares. En estadios avanzados puede realizarse una rectoscopia y una cistoscopia, para valorar la posible invasión tumoral de órganos vecinos.

Según el estadio al diagnóstico podemos dividir los cánceres de cérvix en dos grupos: estadios iniciales, en los que incluimos los estadios de la FIGO IA1, IA2, IB1 y IIA1; y estadios avanzados en los que incluiríamos los estadios IIA2, IIB, III y IV (Tabla 2).

1.2.5 Estudio de Extensión

Los factores pronóstico de mayor relevancia en el cáncer de cérvix son: el estadio de la enfermedad y la presencia de metástasis ganglionar al diagnóstico. La afectación ganglionar al diagnóstico es el factor pronóstico independiente de mayor importancia en el cáncer de cérvix. Otros factores de mal pronóstico son el tipo histológico, la presencia de invasión linfovascular, la invasión parametrial y el tamaño tumoral mayor de 4cm.

En estadios iniciales de cáncer de cérvix el riesgo de afectación ganglionar es de un 15%. En estadios iniciales sin metástasis ganglionares la supervivencia global a cinco años es del 92%, pero en presencia de metástasis ganglionares la supervivencia a cinco años desciende al 42% (38). Por lo tanto, en presencia de metástasis ganglionares está indicado el tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia, con el fin de reducir la recurrencia y la muerte por enfermedad. El tratamiento con radioterapia adyuvante tras cirugía radical ha demostrado

aumentar la morbilidad por radioterapia, especialmente el riesgo de proctitis y cistitis por radiación, de lesiones ureterales y de fistulas (39). Podemos concluir que lo ideal sería conocer el estado ganglionar previo a la cirugía, con el fin de disminuir la morbilidad asociada a la combinación de cirugía y radioterapia.

Se han utilizado múltiples pruebas de imagen con el fin de intentar determinar el estado ganglionar previo a la cirugía. La Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM) pueden ayudar en la determinación de la afectación ganglionar aunque presentan importantes limitaciones. Éstas pruebas de imagen solo detectan cambios en la forma y en el tamaño de los ganglios, no pudiendo diferenciar entre procesos inflamatorios y metastáticos, demostrando una baja sensibilidad y especificidad para la detección de metástasis ganglionar. Posteriormente surgió como una técnica prometedora para la detección de metástasis tumorales la Tomografía Computarizada por Emisión de Positrones (PET-TC). El PET-TC consiste en una prueba de imagen que combina imágenes anatómicas y funcionales, presenta una sensibilidad del 41,2%, una especificidad 94% y un valor predictivo negativo del 61,5% para la detección de metástasis ganglionares, no detectando depósitos tumorales menores de 7mm (40). Por lo tanto, ninguna técnica de imagen, hasta el momento, ha demostrado la capacidad para determinar la posible afectación ganglionar preoperatoria de manera fiable.

Clásicamente el “Gold Standar” para la estadificación ganglionar en los estadios iniciales del cáncer de cérvix ha sido la linfadenectomía pélvica, presentando una sensibilidad y una especificidad del 100%, con una tasa de falsos negativos evaluada en aquellas pacientes con linfadenectomía pélvica realizada con ganglios negativos y recidiva ganglionar del 3,5% (41).

La linfadenectomía pélvica reglada consiste en la exéresis del tejido graso que rodea los vasos pélvicos. Presentando como límite lateral: la arteria y vena iliaca externas, el músculo psoas-iliaco y el nervio genitofemoral. Como límite medial: el borde lateral del uréter y la arteria vesical superior. Como límite anterior: la superficie posterior de la vena ilíaca externa. Como límite posterior o profundo: el nervio y arteria obturatriz, el foramen obturador y el músculo obturador interno (diafragma pélvico). Como límite inferior el nervio obturador. Como límite caudal: la rama isquiopúbica de la pelvis con el ligamento pectíneo o de Cooper y la vena circunfleja ilíaca profunda. Como límite craneal: la bifurcación de las arteria y vena ilíaca común, y el cruce del uréter sobre los vasos iliacos.

La linfadenectomía pélvica bilateral es un procedimiento quirúrgico no exento de morbilidad. Está asociada con complicaciones intraoperatorias, como lesiones vasculares y neurológicas, así como complicaciones a largo plazo, como linfedema y linfocele (42,43). En ausencia de metástasis ganglionares, la linfadenectomía carece de valor terapéutico.

1.2.6. Tratamiento

El tratamiento del cáncer de cérvix varía en función del estadio al diagnóstico, la presencia de factores de riesgo histológicos y el deseo de la paciente de preservar la fertilidad. En estadios iniciales sin afectación ganglionar se considera de elección el tratamiento quirúrgico. La radioterapia en estadios iniciales ha demostrado resultados equiparables a la cirugía en cuanto a supervivencia, diferenciándose en los efectos secundarios. El tratamiento quirúrgico presenta ciertas ventajas sobre la radioterapia, permite la conservación de la función ovárica, mantiene una vagina más funcional y permite obtener una pieza quirúrgica para su posterior estudio histológico.

En estadios iniciales el tratamiento quirúrgico de elección es la histerectomía radical. En pacientes menores de 40 años, con un deseo genésico intenso y sin afectación ganglionar se puede realizar una cirugía preservadora de la fertilidad, como es la traquelectomía radical. El fin de la histerectomía radical o la traquelectomía radical es realizar la exéresis completa del tumor mediante la resección del útero y/o cérvix, parametrios y un manguito vaginal.

La cirugía radical se puede realizar mediante distintas vías de abordaje, como son la vía vaginal, abdominal, laparoscópica o robótica, siendo los resultados equiparables en cuanto a seguridad oncológica, si los procedimientos quirúrgicos son realizados por cirujanos expertos. La laparoscopia y la robótica han demostrado ventajas sobre la laparotomía, como menor pérdida sanguínea, menor dolor postoperatorio y menor estancia hospitalaria, por lo que se consideran abordajes de elección en el momento actual.

En estadios iniciales conjuntamente con la cirugía radical siempre se realiza la linfadenectomía pélvica para la estadificación ganglionar, ya que como ya se ha recalcado la afectación ganglionar es el factor pronóstico de mayor importancia. Si hubiese afectación ganglionar se administraría quimioterapia y radioterapia adyuvante, aumentando la morbilidad por radioterapia.

Es fundamental conocer el estado ganglionar para realizar una cirugía preservadora de la fertilidad, ya que la presencia de metástasis ganglionares es una contraindicación absoluta para su realización. En ausencia de una técnica intraoperatoria que permita conocer el estado ganglionar, una posibilidad es la realización de la cirugía en dos tiempos, una primera cirugía realizándose la técnica de ganglio centinela y la linfadenectomía pélvica y una vez descartada la afectación ganglionar mediante el estudio histológico de la linfadenectomía pélvica, realizar la traquelectomía radical en una segunda cirugía.

En estadios localmente avanzados el tratamiento de elección es la administración de radioterapia y quimioterapia concomitantes, con el fin de disminuir la muerte por enfermedad y la recurrencia.

La aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en el cáncer de cérvix surgió en un intento de disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía pélvica, sin sacrificar la información pronóstica obtenida de ella. El ganglio centinela se define como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor, siendo predictivo del resto de la cadena ganglionar. La biopsia selectiva de ganglio centinela ha demostrado en otros tumores su capacidad de detectar metástasis ganglionares, y estadificar correctamente el estado ganglionar, reduciendo la morbilidad así como de la posibilidad de la realización de un estudio intraoperatorio que puede ayudar a la estadificación del tumor.

Es Dargent en el año 2000, el primero que publica una serie que incluye exclusivamente pacientes con cáncer de cérvix a las que somete a biopsia selectiva de ganglio centinela. En total se realiza biopsia selectiva de ganglio centinela por laparoscopia a 35 pacientes, mediante la inyección de azul de metileno, variando la técnica de inyección y el volumen inyectado a lo largo del estudio. Demuestra una tasa de detección del 89%, con una sensibilidad del 100%, sin encontrar falsos negativos, concluyendo que la biopsia selectiva de ganglio centinela parece una técnica prometedora en el cáncer de cérvix (44).

En 2000, Verheijen realiza el primer estudio utilizando la técnica combinada de detección de ganglio centinela, mediante la inyección de Tc⁹⁹ nanocoloide de albumina y azul patente, en 11 pacientes con cáncer de cérvix, realizando una linfo-gammagrafía prequirúrgica. Detecta ganglios centinela Tc⁹⁹ positivos en todas las pacientes, pero solo 4 pacientes presentan ganglios centinela azules, concluyendo que la biopsia selectiva de ganglio

centinela en cáncer de cérvix es factible y que el uso de radiocoloides parece mejorar la tasa de detección (45).

Buist presenta en 2003, una serie de 25 pacientes en las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela mediante la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul de metileno. Este estudio es el primero en reportar la presencia de ganglios centinela en localizaciones anatómicas atípicas, es decir, regiones anatómicas que no se resecan de manera rutinaria durante la linfadenectomía pélvica convencional, encontrándose un 10% de los ganglios centinela en estas localizaciones (46). Tras éste muchos estudios refieren el hallazgo de un porcentaje no despreciable de ganglios centinela en localizaciones anatómicas atípicas.

En 2003, Barranger publica el primer estudio de ganglio centinela en cáncer de cérvix que incluye el estudio inmunohistoquímico como parte del análisis histológico diferido. Analiza una serie de 13 pacientes con estadios iniciales de cáncer de cérvix en las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela mediante la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul patente. El estudio histológico convencional detecta metástasis ganglionares en dos de las 13 pacientes, pero tras el estudio inmunohistoquímico encuentran depósitos tumorales de bajo volumen en 4 pacientes más. Barranger concluye que el estudio histológico mediante tinciones inmunohistoquímicas permite la detección de depósitos tumorales de bajo volumen, pero recalca el desconocimiento del significado pronóstico de estos hallazgos (47).

El primer estudio que compara las distintas técnicas de detección de ganglio centinela en cáncer de cérvix es publicado en 2003 por Plante. Reporta una serie de 70 pacientes con cáncer de cérvix en las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela con la técnica combinada de inyección de azul de metileno y Tc⁹⁹ en 29 pacientes, y solo con azul de metileno en 41 pacientes. Plante observa una tasa de detección superior, estadísticamente significativa, con la técnica combinada que con la inyección de azul de metileno

exclusivamente. Recomendando el uso de la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul de metileno para la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix (48).

En 2005 Rob presenta una serie de 183 pacientes, con cáncer de cérvix en estadios IA2-IIA, a las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela con la técnica combinada de Tc⁹⁹ y azul de metileno en 83 pacientes, y con azul de metileno exclusivamente, en 100 pacientes. Observan una mejor tasa de detección con la técnica combinada, presentando una diferencia estadísticamente significativa, así como una mejor tasa de detección en tumores menores de 2cm (49).

Wydra en 2006 publica una serie de 100 pacientes con cáncer de cérvix en estadios IB1-IIA en las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela con la técnica combinada de Tc⁹⁹ y azul de metileno. Observa que la tasa de detección disminuye según aumenta el estadio, observando una tasa de detección del 95,6% en tumores menores de 2cm (50).

En 2008 se publica el primer estudio multicéntrico prospectivo, que incluye 507 pacientes con cáncer de cérvix en todos los estadios de la FIGO. Este estudio reporta una tasa de detección del 94%, una sensibilidad 90,9% y un valor predictivo negativo de 99,1% en tumores menores de 2cm, significativamente superior a la encontrada en tumores mayores de 2cm. Concluye que en estadios iniciales de cáncer de cérvix, con tumores menores de 2cm, la detección bilateral de ganglio centinela quizá pueda sustituir en un futuro la linfadenectomía pélvica, necesitando más estudios para demostrar la seguridad oncológica de la técnica (51).

En 2011 Du presenta un estudio en el que incluye 68 pacientes, todas ellas menores de 41 años, con cáncer de cérvix en estadios iniciales a las que realiza biopsia selectiva de ganglio centinela con Tc⁹⁹ previa traquelectomía radical. Reporta una tasa de detección del 94,1%, una detección bilateral del 41,2%, ningún falso negativo, y detecta metástasis

ganglionares en el 9,3% de las pacientes. Concluye que la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica mínimamente invasiva y fiable para estadificar el estado ganglionar de las pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales, y que además permite seleccionar pacientes que se pueden beneficiar de una cirugía preservadora de la fertilidad (52).

Gortzak-Uzan publica un estudio de casos-controles en el que compara la sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares de la biopsia selectiva de ganglio centinela y la linfadenectomía pélvica convencional. Incluye 87 casos y 218 controles, emparejándolos por las características histológicas: tamaño tumoral, invasión linfovascular (ILV), tipo histológico e invasión estromal. Encontrando metástasis ganglionares en el 17% de las pacientes sometidas a biopsia selectiva de ganglio centinela y solo en el 7% de las pacientes en las que se realiza linfadenectomía pélvica. Concluyendo que la biopsia selectiva de ganglio centinela presenta mayor sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares que la linfadenectomía pélvica convencional. Justifica la alta sensibilidad de la biopsia selectiva de ganglio centinela por la capacidad de detectar metástasis ganglionares de bajo volumen mediante ultraestadificación y la capacidad de detectar ganglios de localización atípica (53).

En 2012 Cibula presenta un estudio multicéntrico retrospectivo de cohortes, que incluye 645 pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales, que como objetivo principal pretende determinar el significado pronóstico de las micrometastasis y de las células tumorales aisladas en el ganglio centinela. Observa que la presencia de micrometastasis está asociadas con una significativa reducción de la supervivencia global similar a la asociada a las macrometástasis, siendo la presencia de micrometastasis un factor pronóstico independiente. Concluye que la biopsia selectiva de ganglio centinela y su posterior ultraestadificación permite detectar un grupo de pacientes con micrometastasis, que pasarían desapercibidas con el análisis histológico convencional, y que presentan el mismo pronóstico que aquellas con macrometastasis (54).

Actualmente la técnica de ganglio centinela se realiza en pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales de la FIGO, que van a ser sometidas a tratamiento quirúrgico. Hasta el momento se han publicado múltiples estudios aplicando la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix, que incluyen más de 2000 pacientes sometidas a esta técnica. La biopsia selectiva de ganglio centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix ha demostrado ser una técnica fiable, por su alta sensibilidad y alto valor predictivo negativo, además de aportar ventajas sobre la linfadenectomía pélvica en la estadificación del cáncer de cérvix (38).

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

La **Hipótesis de Trabajo** es:

- La biopsia selectiva de ganglio centinela mejora la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales de cáncer de cérvix.
- La ultraestadificación del ganglio centinela, aumenta la sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales de cáncer de cérvix.
- La biopsia selectiva de ganglio centinela permite la modificación del plan de actuación quirúrgico y terapéutico adyuvante, pudiendo tener un impacto en la morbilidad.

Objetivo Principales:

- Validación, seguridad y eficacia de la técnica de ganglio centinela en cáncer de cérvix.
- Determinación del porcentaje de falsos negativos de la biopsia selectiva de ganglio centinela.
- Validación de la biopsia selectiva de Ganglio Centinela en cáncer de cérvix, como método de detección de metástasis ganglionares de mayor sensibilidad que la linfadenectomía pélvica.

Objetivos Secundarios:

1. Estudio de la tasa de detección laparoscópica del ganglio centinela en cáncer de cérvix.
2. Aplicabilidad del SPECT-TC en la identificación de ganglio centinela en cáncer de cérvix.
3. Estudio de la localización anatómica del ganglio centinela.

4. Determinación del porcentaje de ganglios centinela en localización anómala, drenaje linfático atípico.
5. Valoración de la precisión diagnóstica del análisis histológico intraoperatorio del ganglio centinela.
6. Determinación del porcentaje de pacientes en que la detección de ganglio centinela y su ultraestadificación ha modificado el tratamiento quirúrgico y adyuvante.
7. Completar la curva de aprendizaje de la aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix.

3. MATERIAL Y METODO

3.1 Diseño del Estudio

Se ha realizado un Estudio Prospectivo Longitudinal de Casos Incidentes, para la validación de la biopsia selectiva de ganglio centinela con la técnica combinada de inyección cervical de Tc⁹⁹ nanocoloide de albúmina y azul de metileno en pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales de la FIGO tratadas quirúrgicamente.

El estudio ha sido realizado en el Hospital Universitario la Paz desde Abril del 2011 hasta Diciembre 2014, y en el Hospital Infanta Leonor durante el año 2014. El proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación del Hospital Universitario la Paz (IDIPAZ). Todos los datos del estudio han sido mantenidos en el anonimato y no han sido relacionados con datos que puedan identificar a las pacientes.

Los **Criterios de Inclusión** en el estudio han sido: *pacientes mayores de 18 años pertenecientes al Sistema Nacional de Salud, biopsia o conización previa concluyente de cáncer de cérvix, estadios iniciales de la FIGO de cáncer de cérvix (incluyendo IA1 con ILV, IA2, IB1 y IIA1), pacientes programadas para tratamiento quirúrgico inicial, ausencia de contraindicación para el procedimiento quirúrgico y consentimiento previo de la paciente.*

Los **Criterios de Exclusión** han sido: *estadios avanzados de cáncer de cérvix, antecedentes de radiación pélvica y/o abdominal.*

Se incluyeron en el estudio todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios iniciales tributarias de tratamiento quirúrgico desde Abril de 2011 a Diciembre de 2014, previa aprobación de su inclusión en el estudio por el Comité Multidisciplinar de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario La Paz. Todos los casos fueron

presentados y debatidos en dicho Comité, constituido por especialistas en Ginecología Oncológica, Anatomía Patológica, Radiología, Medicina Nuclear, Oncología Médica y Oncología Radioterápica. Todas las pacientes fueron informadas exhaustivamente de las ventajas e inconvenientes de la técnica, así como de la posibilidad de producirse un cambio en el plan terapéutico inicial de manera intraoperatorio dependiendo del resultado histológico intraoperatorio del ganglio centinela (Gráfico 1). Se proporcionó consentimiento informado a cada paciente que se formalizó mediante aprobación y firma.

La estadificación se realizó de forma clínica en todos los casos, mediante evaluación física exhaustiva que incluyó exploración general y de áreas ganglionares, tacto vagino-abdominal combinado y tacto rectal. Se llevó a cabo un estudio de extensión previo a la cirugía en todas las pacientes, que incluyó analítica preoperatoria, ecografía ginecológica, y RM pélvica con campos paraaórticos.

Todas las pacientes tuvieron una consulta preoperatoria con el servicio de anestesia, siendo informadas del tipo de anestesia, que en todos los casos se realizó con intubación endotraqueal asociada o no a anestesia loco-regional, y firmaron el consentimiento informado del Servicio de Anestesiología.

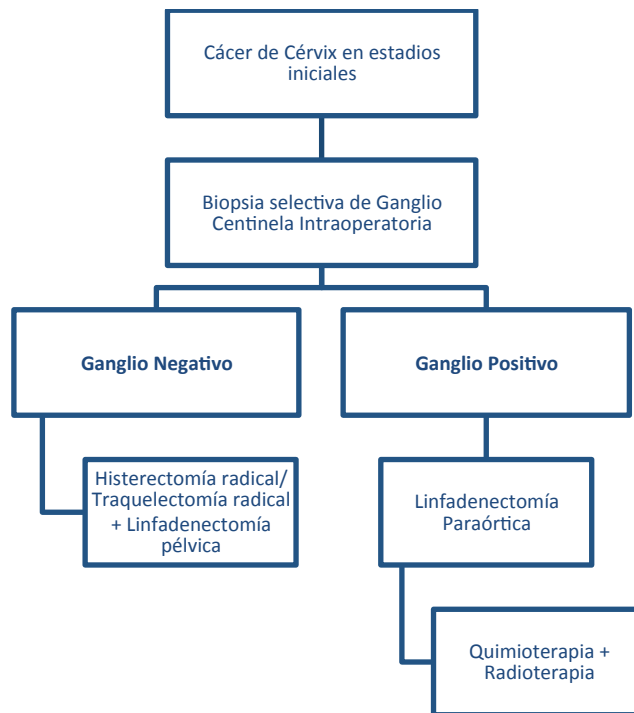


Gráfico 1. Esquema de tratamiento del cáncer de cérvix en estadios iniciales propuesto en nuestro estudio.

3.2 Protocolo de Actuación Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela

Para la realización del mapa linfático previo a la cirugía se realizó un SPECT-TC (Modelo InfiniaTM HawkeyeTM Xeleris de General Electric) y una linfo-gammagrafía planar, previa inyección de Tc⁹⁹ Nanocoloide de albúmina (Nanocoll, GE Healthcare Bio-Science, S.A.U[®]).

El día previo a la cirugía se procedió a la inyección pericervical del radiotrazador en todas las pacientes incluidas en el estudio, por parte del servicio de Ginecología Oncológica y de Medicina Nuclear del Hospital Universitario la Paz. El Tc⁹⁹ fue inyectado sin anestesia mediante visualización especuloscópica directa del cérvix con una aguja raquídea de 20-22G, administrando un volumen total de 2ml a una profundidad de 5mm (inyección superficial), 0,5ml en cada cuadrante cervical, a las 3, 6, 9 y 12 horarias, inyectando una dosis total de

148Megabequerelios (MBq), 4Milicurios (MCi). La dosis de radiactividad de Tc⁹⁹ fue variando al principio del estudio, comenzando con 92 MBq en dos pacientes, 111 MBq en una paciente y 156 MBq en otra paciente, observándose una mejor detección, por SPECT-TC y quirúrgica, con la dosis de 148 MBq, instaurándose ésta como dosis de elección.

Una vez inyectado el radiotrazador se realizó un SPECT-TC y una linfo-gammagrafía planar. Las imágenes eran tomadas 60 y 120 minutos tras la inyección. El médico nuclear encargado de la lectura de las imágenes elaboraba un informe que incluía la siguiente información: número de ganglios centinela, localización topográfica y posibles ganglios de drenaje secundario. Tanto las imágenes como el informe estuvieron disponibles en el quirófano en el momento de la cirugía.

Las pacientes ingresaban en la planta de ginecología la tarde previa a la cirugía, realizándose profilaxis antitrombótica, antibiótica y ayunas de 6 horas previa a la cirugía.

En el quirófano, tras la inducción anestésica, se colocaba a la paciente en posición de litotomía, con perneras de compresión mecánica, y se procedía a la inyección del colorante vital. El colorante vital utilizado fue azul de metileno al 1%, fórmula magistral estéril (Farmacia Aquilino Corral Aragón, Madrid[®]) en todos los casos. Se realizó la inyección pericervical de azul de metileno mediante visualización especuloscópica directa del cérvix con una aguja raquídea de 20G, inyectando un volumen total de 4 ml, 1 ml a 5 mm de profundidad en cada cuadrante cervical a las 3, 6, 9 y 12 horarias. Utilizando la misma técnica que para la inyección del radiotrazador (Figura 8).

Tras la inyección del azul de metileno se lavaba la vagina con abundante suero y se procedía a la colocación de un movilizador uterino, utilizándose en todos los casos un movilizador tipo Rumi. El procedimiento quirúrgico se llevó a cabo por laparoscopia en todos los casos. Todas las cirugía fueron realizadas indistintamente por uno de los dos cirujanos principales encargados del estudio.

La entrada en la cavidad abdominal se realizó con aguja de Veress o trocar de Hasson, dependiendo de los antecedentes quirúrgicos de la paciente, colocándose un trocar de 10 mm a nivel umbilical para la introducción de la óptica. Una vez dentro de la cavidad abdominal se realizó una inspección y evaluación exhaustiva de la misma, y en ausencia de hallazgos patológicos, se procedió a la colocación de 3 trocares auxiliares bajo visión directa, uno de 5mm en fosa ilíaca derecha, otro de 5mm en fosa ilíaca izquierda y un tercer trocar de 10mm suprapúbico para la introducción de la gamma-sonda.

El primer acto quirúrgico consistía en la identificación, localización y exéresis de el/los ganglios centinela. Se procedía a la sección del peritoneo lateral pélvico en el triángulo formado por el ligamento redondo, los vasos ilíacos externos y el ligamento infundíbulo-pélvico, traccionando el útero en sentido contralateral para facilitar el acceso. Una vez abierto el peritoneo, se realizaba una examinación minuciosa del paracérvix y de los parametrios mediante visualización directa intentando visualizar los canalículos y/o ganglios azules. Tras esta primera visualización se rastreaba, con la sonda laparoscópica gamma detectora (Europrobe 3.0 Nucliver[®]), todo el territorio ganglionar pélvico, desde la iliaca común hasta la arteria circunfleja y desde la arteria iliaca externa hasta el parametrio, buscando canalículos azules, ganglios azules y/o ganglios con una radiactividad significativa. Se aplicó la regla del 10 %, identificando como ganglios centinelas secundarios aquellos con una captación radioactiva superior al 10% del conteo principal.

Se consideraron ganglios centinela aquellos ganglios Tc⁹⁹ positivos y/o azules o que presentaran un canalículo aferente azul. Así se detectaron tres tipos de ganglios centinela: ganglios tecnecio positivos o calientes (detectados únicamente con Tc⁹⁹), ganglios azul positivos (detectados únicamente por su coloración azul o por presentar el canalículo aferente azul), y ganglios tecnecio y azul positivos (detectados por ambos trazadores).

Se realizó la exéresis de el/los ganglios centinela, recogiendo la siguiente información

por paciente: número de ganglios centinela, localización, número de cuentas gammagráficas obtenidas de manera intracorpóreas, número de cuenta extracorpóreas y presencia o ausencia de tinción azul. Los ganglios centinela obtenidos se clasificaron en función de la arteria o vena a la cual se hallaban adyacente o según la región anatómica, obteniéndose siete posibilidades: parametriales, iliacos externos, obturatrices, iliacos internos, iliacos comunes, presacros y paraórticos.

Los ganglios centinela eran enviados, de manera inmediata tras su extracción, al servicio de anatomía patológica para realizar el estudio histológico intraoperatorio.

El tratamiento quirúrgico consistió en la realización de una linfadenectomía pélvica completa desde el cruce del uréter con la arteria iliaca común hasta la arteria circunfleja, y una cirugía radical, pudiendo ser ésta una histerectomía radical o una traquelectomía radical, en función del deseo genésico de la paciente. El tratamiento quirúrgico se modificaba dependiendo del resultado del análisis histológico intraoperatorio del ganglio centinela según lo establecido en el protocolo de la Unidad Multidisciplinar de Ginecología Oncológica (Gráfico 1). Si el ganglio era informado como negativo, se procedía a la realización de la cirugía radical completa junto con la linfadenectomía pélvica completa. Si el ganglio o los ganglios centinela eran informados como positivos, se abandonaba la realización de la histerectomía o traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica y se realizaba una linfadenectomía paraórtica laparoscópica transperitoneal desde la bifurcación de la aorta hasta la arteria renal izquierda, incluyendo los ganglios presacros, modificando el tratamiento primario de la paciente a un protocolo de quimio-radioterapia concomitante. La linfadenectomía paraaórtica permite la adecuación de los campos de radiación. El protocolo quimio-radio consistía en Cisplatino (CDDP) semanal con radioterapia externa 50.4Gy concomitante.

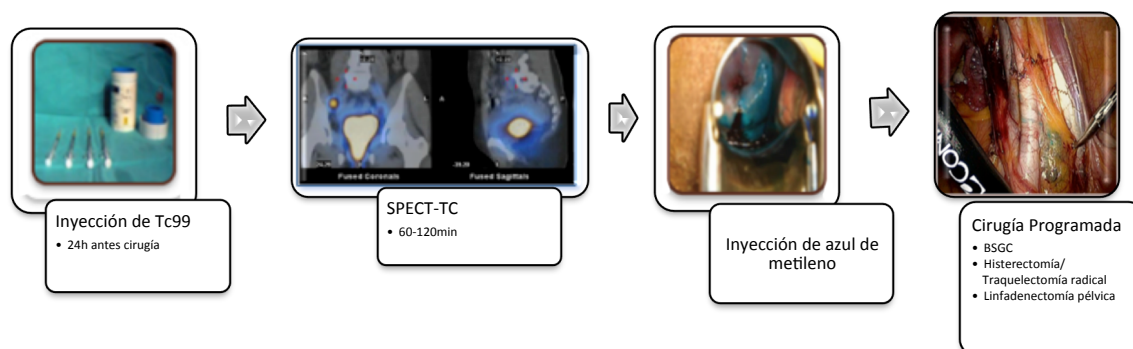


Figura 8. Protocolo de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix.

3.3 Estudio Histológico del ganglio centinela

El ganglio centinela fue enviado inmediatamente tras su extracción, en todos los casos, al Servicio de Anatomía Patológica de cada hospital para la realización del análisis histológico intraoperatorio, cuyo resultado se comunicó por teléfono al cirujano principal en el quirófano.

El primer paso del análisis histológico intraoperatorio del ganglio centinela consistió en un estudio macroscópico del ganglio centinela mediante cortes seriados. Realizando una bisección del ganglio centinela si éste era menor de 5mm, o cortes seriados a intervalos de 2mm si era mayor de 5mm, siempre en inclusión completa.

Si no se visualizaban metástasis ganglionares durante el estudio macroscópico se procedía al estudio microscópico intraoperatorio, mediante impronta citológica realizando tinción con técnica Diff-Quick® e inclusión en congelación de cada sección de tejido, haciendo cortes en congelación de la sección inicial de cada sección de tejido que se tiñen con

Hematoxilina & Eosina. El estudio intraoperatorio permitía catalogar el o los ganglios centinela como negativos o positivos.

Una vez hecho el estudio intraoperatorio, si el ganglio centinela se catalogaba como negativo, se procedía a la ultraestadificación del mismo de manera diferida. Para la ultraestadificación se realizaban cortes con el micrótopo del ganglio centinela (4 niveles a intervalos de 0,2mm) con posterior tinción con Hematoxilina & Eosina y citoqueratina AE1/AE3. El ganglio centinela se catalogaba en función del tamaño de la metástasis como: negativo ausencia de metástasis ganglionares; macrometastasis depósitos tumorales mayores o iguales a 2mm; micrometástasis depósitos tumorales mayores de 0.2mm y menores de 2mm; y células tumorales aisladas, depósitos tumorales menores de 0,2mm.

Todas las piezas quirúrgicas, incluyendo la pieza de histerectomía o traquelectomía, los ganglios pélvicos y/o los ganglios paraórticos, eran fijadas en formol, con seriación macroscópica y tinción con Hematoxilina & Eosina.

El informe anatomopatológico definitivo incluía, en todos los casos, el tamaño tumoral, la medida de la infiltración estromal, el estado de los bordes quirúrgicos, la presencia o ausencia de infiltración parametrial, la presencia o ausencia de infiltración vaginal, el número de ganglios pélvicos resecados, el estado de los ganglios pélvicos, el estado de los ganglios centinela y el tamaño de la infiltración tumoral de los ganglios centinela en el caso de que estuvieran afectos.

Con el informe histológico definitivo se valoraba la necesidad de tratamiento adyuvante en función del riesgo de recidiva. Los factores histológicos de alto riesgo de recidiva son: invasión parametrial, márgenes quirúrgicos afectos y/o afectación ganglionar. Los factores de riesgo intermedio son: presencia de invasión linfovascular, tumor mayor de 4cm y/o invasión profunda del estroma. En pacientes sin factores de riesgo histológico no se administraba tratamiento adyuvante, en presencia de dos o más factores de riesgo intermedio

se administraba radioterapia, en presencia de algún factor de alto riesgo se administraba quimioterapia y radioterapia.

3.4 Variables recogidas

Las variables recogidas fueron especificadas en una hoja de recogida de datos, individualizada para cada paciente incluida en el estudio. Todos los datos se recogieron de manera prospectiva.

Se recogieron las siguientes variables:

- Antecedentes Personales:
 - Edad
 - IMC
 - Hábito tabáquico
 - Inmunosupresión
 - Antecedentes obstétricos (embarazos, partos y/o abortos)
 - Anticonceptivo oral en el momento del diagnóstico
 - Vacunación HPV
 - Antecedente de H-SIL
- Estadificación clínica:
 - Tumoración visible a la exploración
 - Tamaño de la misma
 - Afectación de Parametrios
 - Afectación de vagina
- Biopsia cervical:
 - Tipo histológico
 - Tamaño horizontal

- Profundidad invasión estromal
- Grado de Diferenciación
- Presencia de Invasión Linfovascular
- Proteína p16 presente
- Ecografía transvaginal:
 - Tamaño del tumor
 - Infiltración Parametrios
 - Presencia de captación de Doppler
- Resonancia magnética pélvica:
 - Tamaño del tumor
 - Infiltración estromal
 - Infiltración Parametrios
 - Presencia de adenopatías
- Estadío FIGO
- SPECT-TC y linfo-gammagrafía planar:
 - Bilateralidad
 - Número de ganglios centinela
 - Drenaje secundario
 - Localización anatómica
- Identificación laparoscópica del ganglio centinela:
 - Bilateralidad
 - Número de ganglios
 - Drenaje secundario
 - Localización de los ganglios
 - Azul positivos

- Tecnecio positivos
 - Contaje gammagráfico
- Anatomía patológica definitiva:
 - Tamaño tumor
 - Afectación parametrial
 - Márgenes quirúrgicos
 - Número de ganglios afectos
 - Número de ganglios totales linfadenectomía
 - Tamaño de la metástasis ganglionar
 - Técnica histológica de diagnóstico micrometastasis
- Tratamiento
 - Tipo de cirugía
 - Histerectomía radical
 - Traquelectomía radical
 - Linfadenectomía Paraaórtica
 - Tratamiento adyuvante
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
- Seguimiento
 - Tiempo de seguimiento
 - Recidiva
 - Número de recidivas
 - Tiempo hasta recidiva
 - Tratamiento recidiva

Las variables fueron recogidas en dos tablas de Excel, una con los datos de las pacientes y otra con los datos de los ganglios centinela, para su análisis estadístico posterior.

3.5 Análisis Estadístico

El análisis estadístico fue realizado en colaboración con el servicio de Bioestadística del Hospital Universitario la Paz.

Los datos fueron procesados informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, importada a SPSS versión 11.5 para su análisis estadístico.

La distribución de las variables y su asociación se ha realizado mediante métodos estadísticos estándares. Las variables con distribución normal se expresaron con media y desviación estándar (DS) y las variables que no seguían una distribución según la normalidad se expresaron con mediana y rango.

Para el estudio de validación se realizó un análisis mediante curva ROC de todas aquellas determinaciones cuantitativas para valorar la capacidad predictiva global y los puntos de corte. Se generaron tablas de contingencia (2x2) para la valoración de los distintos puntos de corte frente a los patrones oro, calculando Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Negativo y Valor Predictivo Positivo, con un intervalo de confianza del 95%.

La concordancia entre el SPET-TC y la detección laparoscópica se ha realizado con el coeficiente de concordancia Kappa y el coeficiente de correlación interclase (con una $p < 0,05$).

3.6 Plan de trabajo y Aplicabilidad

El Plan de Trabajo se desarrolló siguiendo los siguientes pasos:

1º. Inclusión de las pacientes en el estudio.

En el Hospital Universitario la Paz se diagnostican de media 24 casos de cáncer de cérvix al año, de los cuales 10 casos se presentan en estadios iniciales.

Desde Abril de 2011 hasta Diciembre de 2014 un total de 30 pacientes fueron diagnosticadas de cáncer de cérvix en estadios iniciales, en el Hospital Universitario la Paz y en el Hospital Infanta Sofía, y sometidas a tratamiento quirúrgico, siendo todas ellas incluidas en el estudio.

2º. Recogida de datos y seguimiento de las pacientes.

Los datos se recogieron de manera prospectiva en un formulario tipo diseñado para ello, uno por paciente. Los datos fueron volcados a dos tablas de Microsoft Excel creadas para ello.

3º. Análisis estadístico de los datos recogidos.

El análisis estadístico fue realizado por el servicio de Bioestadística del Hospital Universitario la Paz conjuntamente con el doctorando una vez finalizado el estudio.

4º. Realización del manuscrito.

La duración total del estudio desde su inicio hasta la publicación de los resultados ha sido de 5 años.

4. RESULTADOS

4.1 Pacientes

Desde abril de 2011 hasta Diciembre de 2014, 30 pacientes fueron incluidas en el estudio: 25 casos fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario la Paz, y 5 casos en el Hospital Infanta Leonor. Todas las pacientes presentaron estadios iniciales de cáncer de cérvix al diagnóstico, incluyendo los estadios de la FIGO IA1 con ILV, IA2, IB1 y IIA1.

La mediana de la edad de las pacientes del estudio fue de 47,5 años, con un rango de 27-60 años. 12 de las pacientes (40%) incluidas en el estudio eran menores de 40 años. El IMC medio de las pacientes del estudio fue de 25,13 (DS \pm 3,95). Cuando clasificamos a las pacientes según su IMC, dividiendo éste en tres categorías, catalogadas como normo-peso cuando el IMC es menor de 25, sobrepeso cuando el IMC varía entre 25-30 y obesidad cuando el IMC es mayor de 30, pudimos observar que 18 pacientes (60%) presentaron normo-peso, 10 (33,4%) sobrepeso y solo 2 (6,6%) obesidad. 17 pacientes (56,7%) eran fumadoras en el momento del diagnóstico.

En cuanto a los antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes incluidas en el estudio, la mediana de gestaciones por paciente fue de 2 con un rango de 0-6. 4 pacientes (13,3%) eran nuligestas y 7 (23,4%) nulíparas. 10 pacientes (33,3%) tomaban anticonceptivos hormonales en el momento del diagnóstico. 2 pacientes (6,7%) habían recibido la vacuna del VPH previamente. 19 pacientes (63%) habían presentado H-SIL en citologías previas. 2 (6,7%) pacientes presentaban una inmunosupresión por VIH (Tabla 3).

El diagnóstico de cáncer de cérvix se confirmó con una muestra histológica en todos los casos, realizándose mediante biopsia cervical dirigida por colposcopia en el 60% de los casos, y mediante conización cervical en el 40% restante.

Variable	Número de pacientes (%)
Edad	
Mediana (rango)	47,5 (27-60)
Gestaciones	
0	4 (13,3%)
1	7 (23,4%)
2	10 (33,3%)
3	4 (13,3%)
4 o más	5 (16,7%)
ACO	10 (33,3%)
Vacunación HPV	2 (6,7%)
Inmunosupresión	2 (6,7%)
H-SIL	19 (63,3%)
IMC (rango)	25,13 (17-38)

Tabla 3. Antecedentes personales de las pacientes del estudio.

Dos pacientes se encontraban embarazadas en el momento del diagnóstico. El primer caso fue una paciente de 29 años, a la que se extirpó un pólipo cervical sangrante a las 23 semanas de gestación, observándose en el estudio histológico un adenocarcinoma G3, con ILV, proteína p16 positiva. Tras el diagnóstico se realizó un cono amplio y cerclaje profiláctico obteniéndose en el estudio histológico un adenocarcinoma de 16 mm de extensión superficial y 9 mm de invasión estromal, presentando un cáncer de cérvix estadio IB1 de la FIGO. Se indujo el parto en la semana 34+4 de gestación, realizándose tres semanas tras el parto la cirugía completa de cáncer de cérvix mediante biopsia selectiva de ganglio centinela, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. El segundo caso fue una paciente de 32 años, gestante de 10 semanas, que consultó por metrorragia del primer trimestre visualizándose una lesión cervical friable de 3,5cm que se biopsió, obteniéndose en el estudio histológico un carcinoma epidermoide G3 con ILV. Tras informar exhaustivamente a la paciente y a su marido del pronóstico y de los riesgos de continuar con la gestación, decidieron conjuntamente interrumpir el embarazo y realizar el tratamiento completo del cáncer de

cérvix. Se realizó en el mismo acto quirúrgico: legrado evacuador, biopsia selectiva de ganglio centinela, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica.

El 76,7% de las pacientes presentaron una lesión visible a la inspección cervical, con un tamaño medio de 2,42 cm ($DS \pm 0,96$).

En cuanto el estadio de la FIGO al diagnóstico, 2 pacientes (10%) presentaron un cáncer de cérvix estadio IA2, 25 pacientes (83,3%) IB1, 1 paciente (3,3%) IB2 y 1 paciente (3,3%) IIA1. La paciente que presentó un cáncer de cérvix en estadio IB2 se decidió incluir en el estudio, tras ser presentado y debatido el caso en el Comité Multidisciplinar de Ginecología Oncológica y decidir realizar el tratamiento quirúrgico inicial, por presentar un tumor de 4cm fundamentalmente excrecente con aparente escasa afectación estromal.

Todas las pacientes fueron sometidas a una ecografía ginecológica en la consulta de ginecología oncológica, visualizando cérvix, útero y anejos. En 25 pacientes (83,3%) se visualizó el tumor cervical por ecografía, todos doppler positivos, en cambio en ninguna paciente se observó invasión parametrial.

En cuanto a los resultados de la RM pélvica. En 5 pacientes (16,6%) no se visualizó lesión cervical residual tras la conización o biopsia diagnóstica. El tamaño medio por RM fue de 1,93cm ($DS \pm 1,21$). De las 22 pacientes en las que se visualizo lesión cervical por RM 12 (54,5%) presentaron tumores menores de 2cm. 3 pacientes (10%) presentaron infiltración estromal, y ninguna paciente presentó infiltración parametrial. 2 pacientes (6,7%) presentaron adenopatías aumentadas de tamaño en la región pélvica, menores de 1cm no estando en rango patológico.

En cuanto a las características histológicas, 19 pacientes (63,3%) presentaron un carcinoma epidermoide, 9 (30%) adenocarcinoma, 1 (3,3%) carcinoma adenoescamosos y 1 (3,3%) carcinoma de células claras. El grado de diferenciación histológico fue G1 en 9

pacientes (31%), G2 en 11 (38%) y G3 en 9 (31%). En cuanto a la presencia de ILV, 19 casos (65,5%) no la presentaron y 10 (33,3%) si lo hicieron. La expresión de proteína p16 se encontró positiva en 11 de los tumores (36,7%) (Tabla 4).

El tamaño medio del tumor tras el análisis histológico definitivo fue de 2,01 cm (DS± 1,1). 16 pacientes (53%) presentaron tumores iguales o menores de 2cm. La infiltración estromal media fue de 6,8 mm (DS ± 5,78).

Histología	Número de pacientes (%)
Tipo	
Ca. Epidermoide	19 (63,4%)
Adenocarcinoma	9 (30%)
Adenoescamoso	1 (3,3%)
Ca. Células claras	1 (3,3%)
Estadio FIGO	
IA2	3 (10%)
IB1	25 (83,4%)
IB2	1 (3,3%)
IIA1	1 (3,3%)
ILV	
Si	11 (34,5%)
No	19 (65,5%)
Grado de diferenciación	
G1	9 (31%)
G2	11 (38%)
G3	9 (31%)
Prot P16	
Si	11 (36,7%)
No	19 (63,3%)
Tamaño	
Media (DS)	2,01 cm (DS±1,1)
Infiltración	
Media (DS)	6,8mm (DS±5,78)

Tabla 4. Características histológicas de las pacientes del estudio.

4.2 SPECT-TC

De las 30 pacientes incluidas en el estudio, en 3 no se cumplió el protocolo completo establecido para la biopsia selectiva de ganglio centinela (Gráfico 3). En una paciente no se realizó la inyección de Tc^{99} por problemas técnicos en la preparación y transporte del mismo. En otra paciente por realizarse la cirugía dos semanas tras el parto, se decidió no administrar el radiotrazador para evitar la radioactividad por riesgo de contacto con el neonato y la lactancia materna. En la tercera paciente se inyectó el Tc^{99} pero no se pudo realizar el SPECT-TC por problemas técnicos del aparato. En las 27 pacientes restantes se realizó el protocolo de biopsia selectiva de ganglio centinela completo sin incidencias. No se objetivó ninguna reacción adversa tras la inyección del Tc^{99} .

Se realizó la técnica de detección de ganglio centinela completa con Tc^{99} , SPECT-TC, linfo-gammagrafía planar y Azul de Metileno en el 90% de las pacientes del estudio. De las 27 pacientes en las que se realizó el SPECT-TC se detectaron ganglios centinela en el 96,4%. Por SPECT-TC se visualizó una mediana de 2 ganglios por paciente con un rango de 0-4 ganglios, observándose drenaje bilateral en el 80% de las pacientes y drenaje secundario en el 46,6% de las pacientes. Solo en una paciente, tras la inyección de Tc^{99} , no se visualizó ningún ganglio centinela por SPECT-TC ni en la linfo-gammagrafía planar, con una dosis de inyección de 92 mBq y realizándose imágenes planares a los 30, 120 y 180 minutos. Siendo ésta una paciente de 52 años, con un IMC de 24,97, un tumor de 2,5cm en el labio anterior del cérvix, en la que posteriormente durante la cirugía se localizó un ganglio centinela izquierdo Tc^{99} positivo.

Los ganglios centinela detectados por SPECT-TC se localizaron topográficamente: 49,1% iliacos externos, 22,8% obturatrices, 19,3% iliacos comunes, 3,5% presacros, 3,6% iliacos internos y 1,8% paraórticos (Figura 9).

La inyección de azul de metileno se realizó en el 100% de las pacientes, no registrándose ninguna reacción adversa.

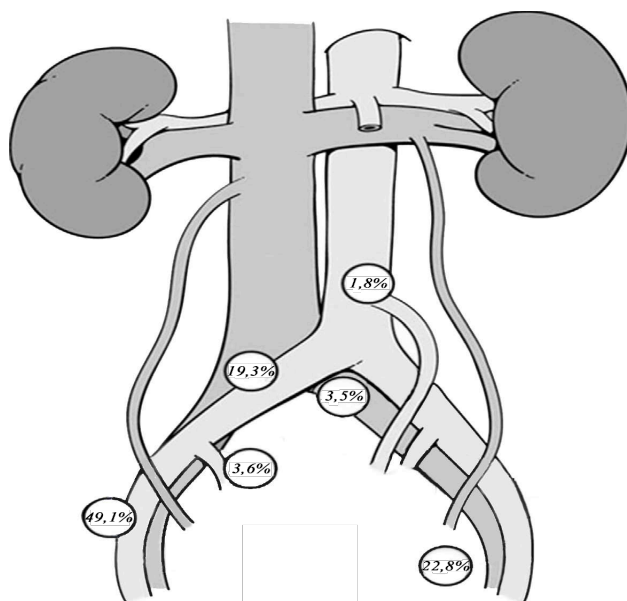


Figura 9. Localización de ganglios centinela mediante SPECT-TC.

4.3 Tratamiento Quirúrgico

La biopsia selectiva de ganglio centinela se realizó por laparoscopia en todos los casos. El procedimiento quirúrgico completo se realizó por laparoscopia en todas las pacientes excepto en una, en la que fue necesaria la reconversión a laparotomía, para la realización de la linfadenectomía paraórtica, por presentar un cuadro adherencial severo. Se realizó histerectomía radical en 23 pacientes (76,6%), traquelectomía radical en 2 pacientes (6,7%) y linfadenectomía paraórtica en 5 pacientes (16,7%).

Inicialmente 3 pacientes fueron programadas para cirugía preservadora de la fertilidad, pero solo se llevo a cabo en 2 pacientes. El primer caso fue una paciente de 28 años nuligesta, con un intenso deseo genésico, que presentó un adenocarcinoma de 20mm de extensión y 3 mm de infiltración, G3, sin ILV. Se realizó biopsia selectiva de ganglio centinela, obteniendo dos ganglios centinela iliaco externos uno derecho y otro izquierdo siendo informados como negativos ambos, realizándose traquelectomía radical y cerclaje profiláctico más linfadenectomía pélvica completa. Como única complicación presentó una estenosis cervical 1 año tras la cirugía que ha requerido dilatación cervical bajo anestesia en dos ocasiones. Actualmente se encuentra libre de enfermedad tras 36 meses de seguimiento y está intentando gestación.

El segundo caso fue una paciente de 27 años nuligesta, con un intenso deseo genésico, que presentó un carcinoma epidermoide de 7mm de extensión y 0,46 mm de infiltración, G2, sin ILV. Tras ser debatido en el Comité Multidisciplinar de Ginecología Oncológica se decidió realizar traquelectomía simple más ganglio centinela. Se detectaron cinco ganglios centinela, tres iliacos externo izquierdos, dos ganglios derechos uno iliaco externo y otro obturatriz, todos negativos intraoperatoriamente, completándose la cirugía sin incidencias. El estudio histológico definitivo confirmó la ausencia de metástasis en los ganglios centinela, y la pieza quirúrgica no mostró tumor residual. Actualmente se encuentra libre de enfermedad 24 meses tras la cirugía.

El tercer caso fue una paciente de 34 años nuligesta, con intenso deseo genésico, que presentó un carcinoma epidermoide de 20mm, G3, con ILV. Inicialmente programada para biopsia selectiva de ganglio centinela, traquelectomía radical y linfadenectomía pélvica completa, tras ser informada del riesgo y planteamiento quirúrgico individualizado. Se detectaron y resecaron tres ganglios centinela, siendo dos derechos uno obturatriz y otro iliaco externo, y un ganglio centinela obturatriz izquierdo, informándose intraoperatoriamente de la

presencia de infiltración tumoral en uno de los ganglios centinela. Se realizó una linfadenectomía paraórtica transperitoneal laparoscópica, y posterior tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. Al finalizar el estudio la paciente no había completado el tratamiento.

Se identificaron un total de 86 ganglios centinela, indistintamente Tc⁹⁹ positivos, azules positivos o ambos (Gráfico 2). La mediana del número de ganglios centinela detectados por paciente fue de 3 ganglios, con un rango de 1-5 (Tabla 5). Se identificaron ganglios bilaterales en el 86,7% de las pacientes.

Número GC	Número de pacientes (%)
1	3 (10%)
2	11 (36,7%)
3	8 (26,6%)
4	3 (10%)
5	5 (16,7%)
Total	30 (100%)

Tabla 5. Número de ganglios detectados por paciente.

La distribución de los ganglios centinela resecados por regiones anatómicas fue la siguiente: 50% iliacos externos, 34,9% obturatrices, 8,1% iliacos comunes, 2,3% parametriales, 2,3% presacros, 1,2 % iliacos internos y 1,2% paraórticos (Figura 10). Según estas localizaciones anatómicas se detectaron un 13,9% de ganglios centinelas en regiones de drenaje anómalo.

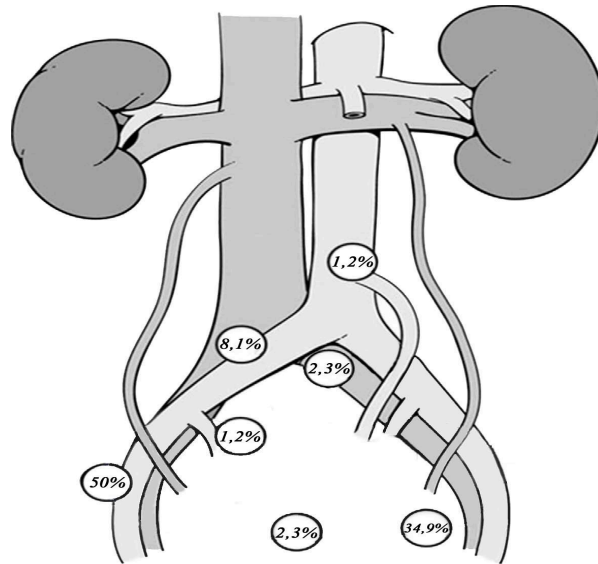


Figura 10. Localización anatómica de los ganglios centinela por laparoscopia.

Analizamos la concordancia entre la detección de ganglio centinela por SPECT-TC y por laparoscopia, en cuanto a localización, bilateralidad y número de ganglios centinela, mediante el coeficiente Kappa de Cohen, que analiza la concordancia entre dos pruebas. Si tenemos en cuenta que el valor de kappa varía entre 0-1, un valor por debajo de 0.2 se interpreta como muy baja concordancia, de 0.2-0.4 baja concordancia, de 0.4-0.6 moderada concordancia, de 0.6-0.8 alta concordancia y de 0.8-1 muy alta concordancia entre las pruebas. Cuando analizamos la bilateralidad obtuvimos un valor de Kappa de 0.83 ($p=0.00$), observando una concordancia alta entre la laparoscopia y el SPECT-TC. Cuando analizamos el número de ganglios centinela detectados por SPECT-TC y laparoscopia observamos un coeficiente kappa de 0.44 ($p=0.00$), interpretando como concordancia moderada. Cuando analizamos la localización obtuvimos un coeficiente kappa de 0.415 ($p=0.00$), una concordancia moderada.

De los ganglios centinela resecados el 89,5% fueron Tc⁹⁹ positivos, y el 87,8% azul positivos. De los 86 ganglios centinela, 63 fueron Tc⁹⁹ positivo y azul positivo, 14 fueron Tc⁹⁹

positivo y azul negativo y 9 fueron Tc⁹⁹ negativos y azul positivo (Gráfico 2). Respecto a la lateralidad 45 ganglios se detectaron en la hemipelvis derecha y 41 ganglios en la hemipelvis izquierda.

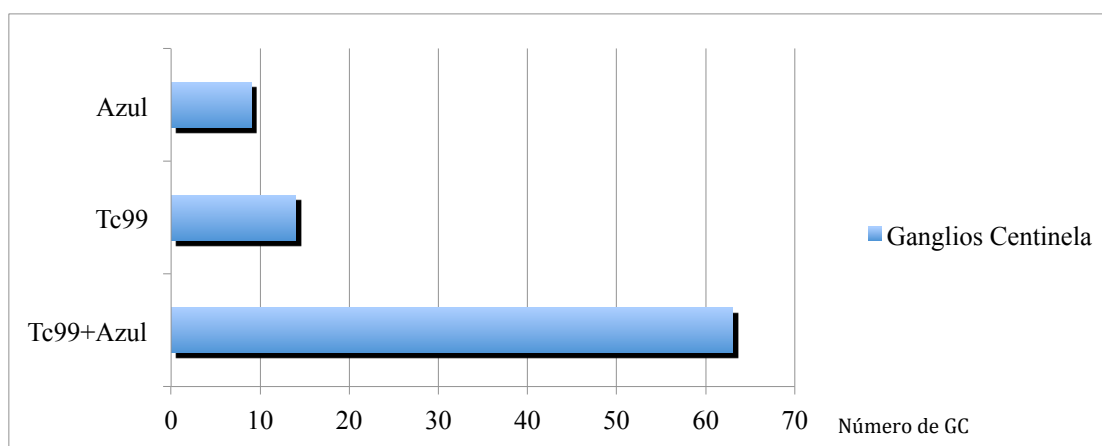


Gráfico 2. Ganglios centinela detectados (63 ganglios Tc⁹⁹+Azul positivos, 14 Tc⁹⁹ positivos y 9 Azul positivos).

4.4 Estudio Histológico Ganglio Centinela

De los 86 ganglios centinela resecados, 13 presentaron infiltración tumoral en 7 pacientes (Tabla 6). De los 13 ganglios metastáticos, 10 presentaron macrometástasis y 3 micrometástasis. No se detectó ningún ganglio centinela con células tumorales aisladas. De los 13 ganglios centinela positivos, todos fueron Tc⁹⁹ positivos y 12 azules positivos. En el análisis histológico intraoperatorio se detectó infiltración tumoral en 10 ganglios centinela, en 5 pacientes. Hubo 3 ganglios centinela en 2 pacientes que se catalogaron como negativos en el estudio histológico intraoperatorio, diagnosticándose posteriormente en el estudio histológico definitivo micrometástasis ganglionares, definiéndose como falsos negativos del estudio histológico intraoperatorio. Observando que el estudio histológico intraoperatorio presentó

una sensibilidad del 76,9% y un valor predictivo negativo del 96%, tasa de falsos negativos del 23%.

Se produjo un cambio terapéutico intraoperatorio en 5 pacientes, modificando la indicación de histerectomía o traquelectomía radical por linfadenectomía paraaórtica, y posterior tratamiento con radioterapia y quimioterapia concomitante. En total en un 16,6% de las pacientes se cambió la indicación quirúrgica intraoperatoriamente como consecuencia del estudio histológico del ganglio centinela.

Dos pacientes presentaron micrometástasis en el ganglio centinela no diagnosticadas intraoperatoriamente. La primera fue una paciente de 59 años, con un carcinoma epidermoide de 10mm de extensión en superficie y 0,66mm de infiltración estromal, G2, sin ILV. Se detectaron y resecaron tres ganglios centinela, uno iliaco común derecho, uno iliaco común izquierdo y un tercero iliaco externo derecho (Tabla 6, Paciente 3). Todos fueron informados como negativos intraoperatoriamente, pero tras la ultraestadificación definitiva se detectaron micrometástasis de 0,3 y 0,47 mm en ambos ganglios centinela derechos, sin encontrarse infiltración tumoral en ninguno de los 16 ganglios pélvicos resecados en la linfadenectomía pélvica. El segundo caso fue una paciente de 32 años, con un carcinoma epidermoide de 4cm, G3, con ILV, en la que se detectó un único ganglio centinela presacro informándose como negativo intraoperatoriamente (Tabla 6, Paciente 4). Tras el estudio histológico definitivo se identificó un depósito tumoral de 0,73 mm en el ganglio centinela, sin presentar infiltración tumoral en ninguno de los 13 ganglios de la linfadenectomía pélvica.

La localización anatómica de los ganglios centinela metastáticos resecados fue: 6 ganglios iliacos externos, 5 ganglios obturatrices, 1 ganglio presacro y 1 ganglio iliaco común (Figura 11). De los 13 ganglios centinela metastáticos resecados, 8 fueron izquierdos y 5

derechos. Se extirparon 2 ganglios centinelas metastáticos en localizaciones anatómicas atípicas en dos pacientes. Una paciente presentó un ganglio centinela metastático presacro siendo el único ganglio con infiltración tumoral tras la linfadenectomía pélvica. En la segunda paciente se detectó un ganglio centinela metastático iliaco común derecho, detectándose otro ganglio no centinela iliaco externo del mismo lado con infiltración tumoral.

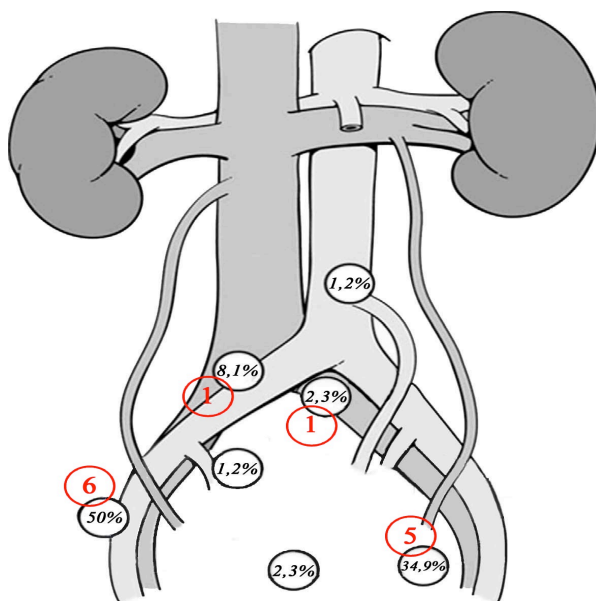


Figura 11. Localización anatómica de los ganglios centinela detectados (círculo negro), localización de los ganglios centinelas positivos para infiltración tumoral (círculo rojo).

En total 8 pacientes presentaron metástasis ganglionares, un 26,6% de las pacientes incluidas en el estudio (Tabla 6). La biopsia selectiva de ganglio centinela diagnosticó correctamente las metástasis ganglionares en 7 de las 8 pacientes, registrándose un caso con ganglio centinela negativo y ganglios pélvicos positivo, es decir, un falso negativo. El falso negativo fue detectado en una paciente de 31 años, que presentaba un adenocarcinoma de 3,5 cm, G1, sin ILV, en la que no se cumplió el protocolo completo establecido para la biopsia selectiva de ganglio centinela, no inyectándose Tc⁹⁹ el día previo a la cirugía, realizándose la

detección de ganglio centinela con azul de metileno exclusivamente. Durante la cirugía se localizaron dos ganglios centinela obturadores azules, uno derecho y otro izquierdo, ambos negativos intraoperatoriamente. En el análisis histológico definitivo no se detectó metástasis tras la ultraestadificación de los ganglios centinela pero si se encontró un ganglio pélvico no centinela positivo.

De las 8 pacientes que presentaron metástasis ganglionares 3 no se habrían diagnosticado con la linfadenectomía pélvica convencional, siendo necesaria la biopsia selectiva de ganglio centinela para su diagnóstico. Una paciente presentó una micrometástasis en la ultraestadificación del ganglio centinela. La segunda paciente presentó una micrometástasis en un único ganglio centinela presacro. Y la tercera paciente presentó metástasis en un ganglio centinela iliaco común. Por lo tanto 3 metástasis ganglionares en 3 pacientes fueron diagnosticadas por biopsia selectiva de ganglio centinela mediante ultraestadificación y detección de ganglios centinela en localizaciones anatómicas atípicas.

Paciente	Estadio	Tipo	Grado	ILV	H&E	Ultraest.	Tam. (mm)	Linfa.
Paciente 1	IB1	Epidermoide	2	No	+		>2	No
Paciente 2	IB1	Epidermoide	3	Si	+		>2	No
Paciente 3	IB1	Epidermoide	2	No	-	+	0,47	No
Paciente 4	IB1	Epidermoide	3	Si	-	+	0,73	No
Paciente 5	IB1	Epidermoide	3	Si	+		>2	No
Paciente 6	IB1	Epidermoide	1	Si	+		>2	No
Paciente 7	IB1	Epidermoide	3	Si	+		>2	No
Paciente 8	IB1	Adenocarcinoma	1	No	-		0	Si

Tabla 6. Características de las pacientes con metástasis ganglionares (Grado: grado de diferenciación tumoral, ILV: invasión linfovascular, H&E: Hematoxilina y Eosina, Ultraest.: ultraestadificación, Tam: tamaño (mm), Linfa.: ganglios positivos en la linfadenectomía).

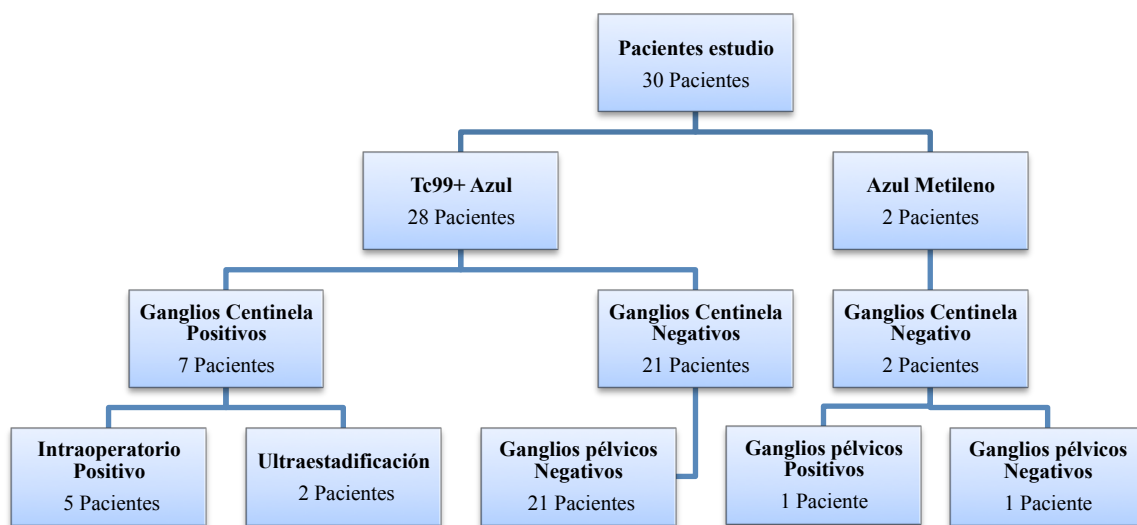


Gráfico 3. Pacientes del estudio según técnica de detección y resultados histológicos.

Se resecaron un total de 469 ganglios pélvicos, una media de 16,17 ganglios por paciente ($DS \pm 5$). Se encontraron 2 ganglios no centinela positivos. Uno en una paciente con ganglios centinela negativos, y otro en una paciente con un ganglio centinela positivo diagnosticado intraoperatoriamente.

Si analizamos el total de las pacientes del estudio, incluyendo las 2 pacientes sometidas a la técnica de detección de ganglio centinela exclusivamente con azul de metileno, la sensibilidad fue de un 87%, el valor predictivo negativo de un 95% y una tasa de falsos negativos de un 12,5%.

Si analizamos los datos de las 28 pacientes sometidas a la técnica combinada de detección de ganglio centinela con Tc⁹⁹ y azul de metileno, la sensibilidad es del 100%, el valor predictivo negativo es del 100% y presenta una tasa de falsos negativos del 0%.

En cuanto a la biopsia intraoperatoria, incluyendo macrometástasis y micrometástasis, presentó una sensibilidad del 76,9%, con un valor predictivo negativo del 96% y una tasa de falsos negativos del 23%.

4.5 Tratamiento Adyuvante

La necesidad de tratamiento adyuvante posterior fue valorado según las características histológicas tras el estudio anatomopatológico definitivo, siempre decidiéndose conjuntamente en el Comité Multidisciplinar de Ginecología Oncológica.

Todas las pacientes con macrometástasis ganglionares recibieron tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. Las dos pacientes con micrometástasis aisladas diagnosticadas de manera postoperatoria recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía radical. En el caso de la paciente que presentó una micrometástasis de 0,43mm con un carcinoma epidermoide, G2, sin ILV, sin otro factor de riesgo histológico, recibió únicamente radioterapia postoperatoria. La paciente con la micrometástasis de 0,73mm, G3 y con ILV recibió quimioterapia y radioterapia.

De las 22 pacientes que no presentaron metástasis ganglionares, 9 pacientes recibieron tratamiento adyuvante por presentar factores de riesgo histológicos de recurrencia, 8 pacientes recibieron radioterapia exclusivamente y 1 paciente radioterapia y quimioterapia concomitante.

4.6 Seguimiento

El tiempo de seguimiento máximo fue de 44 meses, la mediana del tiempo de seguimiento fue de 15,5 meses, con un rango 1-44 meses.

Durante el seguimiento se detectaron dos recidivas de enfermedad en dos pacientes (Tabla 7). La primera recidiva se detectó en una paciente de 60 años, fumadora, sin antecedentes de inmunosupresión, que presentó un carcinoma papilar escamoso asociado a adenocarcinoma cervical de tipo intestinal, G3, sin ILV, con un tamaño de 12 mm, estadio IB1. Se identificaron dos ganglios centinela izquierdos que fueron negativos. En el estudio histológico definitivo de las piezas quirúrgicas se describieron bordes quirúrgicos libres, sin infiltración tumoral de vagina ni parametrios, 18 ganglios pélvicos negativos, un ganglio parametrial negativo y dos ganglios centinela negativos tras la ultraestadificación. La paciente recibió tratamiento adyuvante con Braquiterapia. Presentó una primera recidiva peritoneal 16 meses tras la cirugía primaria, realizándose una cirugía citorreductora con quimioterapia adyuvante posterior, consistente en carboplatino y paclitaxel, tras la cual se realiza TAC sin objetivarse evidencia de enfermedad. La paciente presentó una segunda recidiva a nivel de cúpula vaginal, 28 meses después del diagnóstico inicial, realizándose una colpectomía más quimioterapia posterior. Actualmente la paciente se encuentra viva con enfermedad diseminada peritoneal 41 meses tras el diagnóstico inicial.

La segunda recidiva se detectó en una paciente de 32 años, cuyo diagnóstico inicial se hizo en gestación de 10 semanas, presentando un carcinoma epidermoide de 3,5cm, con una infiltración estromal de 9mm, G3, con ILV. El tratamiento al diagnóstico consistió en legrado evacuador, biopsia selectiva de ganglio centinela, histerectomía radical y linfadenectomía pélvica completa, localizándose 4 ganglios centinela, dos derechos y dos izquierdos, todos ellos negativos intraoperatoriamente. En el análisis histológico definitivo, no se detectaron depósitos tumorales en los ganglios centinela tras la ultraestadificación, ni en ninguno de los 28 ganglios pélvicos resecados, la pieza de histerectomía presentó bordes quirúrgicos libres sin infiltración vaginal ni de parametrios. Se realizó tratamiento adyuvante con radioterapia. 7 meses tras la cirugía inicial presenta una masa en cúpula vaginal de 3cm que invadía vejiga

y recto, confirmándose histológicamente la presencia de recidiva de carcinoma epidermoide de cérvix, realizándose una exenteración pélvica total con colostomía terminal, ureterostomía y realización de neovagina. Al concluir el estudio la paciente se encontraba en tratamiento de quimioterapia, con Carboplatino y Paclitaxel.

Paciente	Edad	Estadio	Tipo	Grado	ILV	Tamaño (cm)	Cirugía	Adyuvancia	Tiempo (meses)
Paciente 1	60	IB1	Epider.	3	No	2,5	HTR+LP	BT	16
Paciente 2	32	IB1	Epider.	3	Si	3,5	HTR+LP	RT	7

Tabla 7. Características histológicas y terapia inicial de las pacientes que presentaron recidivas tumorales. (Tipo: Tipo Histológico, Epider: Carcinoma Epidermoide, Grado: grado de diferenciación histológica, HTR: histerectomía radical, LP: linfadenectomía pélvica, BT: braquiterapia, RT: Radioterapia).

Al concluir el estudio 25 pacientes (83,3%) estaban libres de enfermedad, 1 (3,3%) se perdió en el seguimiento, 1 (3,3%) había muerto por causas diferentes a la enfermedad, 1 (3,3%) estaba viva con enfermedad, y 2 (6,6%) no habían concluido el tratamiento adyuvante. Ninguna paciente murió a causa de la enfermedad. La supervivencia global fue del 100%, supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue 93,1% (Gráfico 4). Una paciente se perdió en el seguimiento por traslado a su país de origen 16 meses tras la cirugía. Una paciente falleció por causas distintas a la enfermedad y al tratamiento durante el tratamiento con radioterapia. Una paciente se encontraba viva con enfermedad 41 meses tras el diagnóstico.

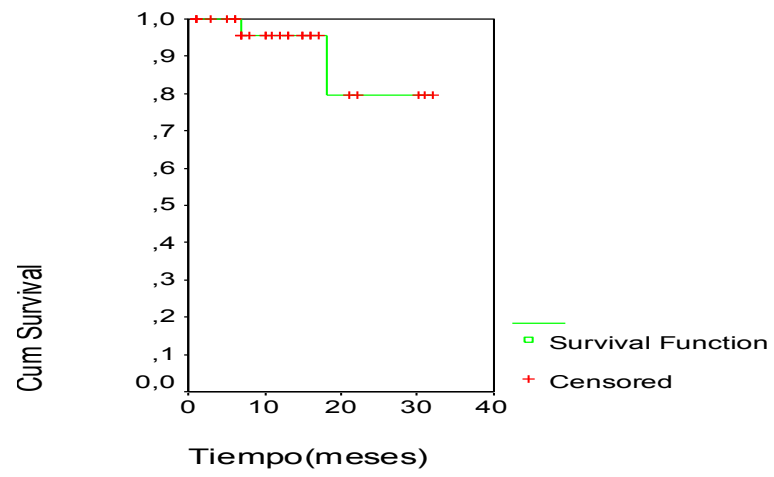


Gráfico 4. Curva de supervivencia Kaplan-Meier.

5. DISCUSIÓN

En estadios iniciales de cáncer de cérvix la infiltración tumoral ganglionar es el factor pronóstico independiente de mayor importancia, y su hallazgo es un factor determinante en el manejo terapéutico. Múltiples pruebas de imagen se han utilizado con el fin de intentar determinar el estado ganglionar al diagnóstico como el TC, la RM y el PET-TC, pero todas han demostrado una baja sensibilidad y especificidad para la detección de infiltración tumoral ganglionar. Durante años la linfadenectomía pélvica, y el posterior análisis histológico de los ganglios obtenidos de la misma ha sido el “Gold standard” para el hallazgo de metástasis ganglionares en el cáncer de cérvix, siendo parte fundamental de la cirugía de estadificación del cáncer de cérvix en estadios iniciales.

La biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) surge de la teoría de que la diseminación tumoral ganglionar se produce de manera escalonada, ordenada y predecible, siendo el ganglio centinela el primer ganglio que recibe el drenaje linfático del tumor. Por lo tanto, el análisis histológico del ganglio centinela nos informa del estado de la cadena ganglionar de la zona de drenaje del tumor susceptible de metástasis, de tal manera que la ausencia de infiltración tumoral refleja el estado del resto de la cadena ganglionar. Esta técnica surge con el fin de estadificar correctamente los tumores sin necesidad de realizar la linfadenectomía completa, disminuyendo de esta manera la morbilidad asociada, demostrado ampliamente en el cáncer de mama y de vulva. Pero además la BSGC ha demostrado presentar otras ventajas sobre la linfadenectomía, como son: la posibilidad de realizar un estudio intraoperatorio, la posibilidad de detectar enfermedad tumoral de bajo volumen mediante la ultraestadificación histológica, y la posibilidad de localizar ganglios centinela de drenaje anómalo en regiones linfáticas no resecadas de manera sistemática en las linfadenectomías loco-regionales regladas.

Hasta el momento se han publicado múltiples estudios en la literatura en referencia a la aplicación de la BSGC en pacientes con cáncer de cérvix, con más de 2000 pacientes sometidas a ella. Esta técnica ha demostrado su fiabilidad en estadios iniciales de cáncer de cérvix, aunque presenta algunos puntos controvertidos.

Se han utilizado varias técnicas de **Detección de Ganglio Centinela** en cáncer de cérvix a lo largo del tiempo. Los primeros estudios publicados utilizaban solo colorantes vitales para la BSGC (44,55). Más adelante se comenzaron a utilizar los radiotrazadores, siendo el Tc⁹⁹ el radiotrazador más utilizado, publicándose varias series en las que utilizaban únicamente Tc⁹⁹ para la detección del ganglio centinela (56–62). Posteriormente se comenzó a utilizar la técnica combinada de inyección de colorante vital y Tc⁹⁹, demostrando una mayor tasa de detección comparado con el uso exclusivo de Tc⁹⁹ o de colorantes vitales (50,63–67). Rob en 2005, publica una serie de 187 pacientes en la que observa una mayor tasa de detección con la técnica combinada de Tc⁹⁹ y azul de metileno comparado con la inyección de azul de metileno exclusivamente, observándose una diferencia estadísticamente significativa (49). Roy en 2011 presenta una serie de 211 pacientes, en la que observa una tasa de detección con azul de metileno del 69,11%, con Tc⁹⁹ del 86,7% y con la combinación de ambos del 99,1% (65). En un metanálisis publicado en 2015, que incluye 67 series, incluyendo tanto estudios que usan la técnica combinada como colorantes vitales o radiotrazadores exclusivamente, observan una tasa de detección de ganglio centinela global en la literatura del 89,2% (68). En nuestro estudio se ha utilizado la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul de metileno, observando una tasa de detección del 100%, lo que nos sitúa entre los estudios con mayores tasas de detección (69,70).

La técnica combinada de detección de ganglio centinela también ha demostrado mejor tasas de **Detección Bilateral** (65). El cérvix es un órgano medial que presenta un drenaje linfático complejo y bilateral, recalándose en múltiples estudios la importancia de la

detección bilateral de ganglios centinela, debido a que la detección unilateral es menos precisa y aumenta la tasa de falsos negativos. En 2006, Wydra publica una serie de 100 pacientes en la que la tasa de detección es del 96,6% y presentan detección bilateral el 86,2% de las pacientes, registrándose tres falsos negativos, de los cuales dos tenían detección unilateral, localizándose el ganglio afecto en el lado contralateral (50). Hauspy en 2007 destaca la importancia de la detección bilateral del ganglio centinela en cáncer de cérvix, refiriendo que no se puede hablar de falso negativo en los casos en los que la detección de el/los ganglios centinela sea unilateral y la metástasis se encuentra en la hemipelvis contralateral, ya que no se tiene un mapeo linfático completo. Hauspy realiza una revisión de la literatura hasta el 2007 y observa que, de 12 falsos negativos descritos en la literatura solo uno tiene detección bilateral y metástasis en ganglios distintos a los centinela, el resto presentan detección unilateral y metástasis en el lado contralateral, concluyendo que es necesaria la detección bilateral para que la técnica de ganglio centinela en cáncer de cérvix sea fiable (71). Di Stefano en 2005 encuentra una relación estadísticamente significativa entre la edad avanzada de la paciente y el fracaso de la detección bilateral, y con el tiempo transcurrido desde la inyección hasta la detección del ganglio centinela, refiriendo que es necesario dejar suficiente tiempo entre la inyección y su detección quirúrgica para permitir la migración completa del trazador (55). En un estudio multicéntrico francés publicado en 2011, encuentran una asociación estadísticamente significativa entre el aumento de la detección bilateral y la técnica combinada, la edad de la paciente (a menor edad mayor detección bilateral) y la invasión linfovascular (menor detección bilateral con ILV presente en el tumor) (72). En este momento la comunidad científica especifica que para obtener un mapeo linfático óptimo es necesaria la detección bilateral de ganglios centinela en estadios iniciales de cáncer de cérvix. En los estudios publicados hasta el momento la detección bilateral descrita varía mucho, entre el 25 y el 90%. El verde de indocianina esta ganando mucha importancia, ya que los estudios

publicados hasta el momento demuestran mayores tasas de detección y de detección bilateral sin mayor tiempo quirúrgico (73,74). En nuestro estudio encontramos detección bilateral en el 86,7% de las pacientes, esto nos coloca entre los estudios con mayor detección bilateral publicados hasta el momento. En nuestra serie en ningún caso en el que la detección fue unilateral encontramos metástasis ganglionares en el lado contralateral.

Es importante tener en cuenta el **Tiempo** transcurrido entre la inyección del radiotrazador y la detección quirúrgica del ganglio centinela, ya que es necesario dejar suficiente tiempo para la migración del mismo. Se han publicado estudios con distintos protocolos de inyección. Estudios con protocolos de inyección largos, inyectando el radiotrazador de 18 a 24 horas antes de la cirugía (46,47,75). Otros estudios han utilizado protocolos cortos, inyectando el radiotrazador de 3 a 6 horas previas a la cirugía (48,57). No se han detectado, hasta el momento, diferencias significativas en la tasa de detección, ni en las tasas de detección bilateral entre los distintos tipos de protocolos (68). En nuestro estudio hemos utilizado un protocolo largo inyectando el Tc⁹⁹ el día anterior a la cirugía, obteniendo una tasa de detección de ganglio centinela del 100% y una detección bilateral del 86,7%. De los ganglios centinela detectados en nuestra serie el 89,5% de los ganglios centinela fueron Tc⁹⁹ positivos usando un protocolo largo.

El cérvix presenta un drenaje linfático complejo por lo que la identificación del ganglio centinela requiere un conocimiento exhaustivo de la anatomía pélvica y una disección minuciosa de los espacios pélvicos. Se han utilizado distintas **Pruebas de Imagen Preoperatorias** para ayudar a la localización intraoperatoria de los ganglios centinela. La primera prueba de imagen que se comenzó a utilizar fue la linfo-gammagrafía, que permite la identificación de los depósitos de radiactividad mediante imágenes planares anteroposteriores y laterales, aportando información sobre el número de ganglios centinela y su localización anatómica aproximada. Fotiou publicó en 2010 un artículo en el que analiza la concordancia

entre la localización del ganglio centinela por linfo-gammagrafía y la localización laparoscópica, observando una baja concordancia entre ambas con un índice de Kappa de 0.284 (76). En 2015, Bats presenta un estudio en el que analiza la aportación de la linfo-gammagrafía preoperatoria a la detección operatoria del ganglio centinela basándose en los resultados del estudio multicéntrico francés SENTICOL, estudia la concordancia entre la linfo-gammagrafía y la laparoscopia con el coeficiente kappa y observa una concordancia baja entre ambas ($K=0.23$) (77). Al observarse baja concordancia anatómica entre la detección quirúrgica de los ganglios centinela y la linfo-gammagrafía se comenzó a utilizar el SPECT-TC como prueba de imagen preoperatoria. El SPECT-TC permite realizar simultáneamente imágenes anatómicas y funcionales, presentando una mayor tasa de detección que la linfo-gammagrafía, pero no mejor detección bilateral (78). Los grupos que abogan por la realización de una técnica de imagen preoperatoria afirman que la orientación preoperatoria de la localización del ganglio centinela conlleva un menor tiempo operatorio, una disminución de las complicaciones quirúrgicas y por lo tanto menor morbilidad (22). Ambas pruebas de imagen son caras, consumen tiempo, y no han demostrado aportar claras ventajas en la localización del ganglio centinela, cierto es que para equipos de ginecología oncológica que comienzan a realizar la técnica, pueden ayudar en la detección de los ganglios centinela hasta completar la curva de aprendizaje. En nuestro estudio se realizó SPECT-TC y linfo-gammagrafía preoperatoria a todas las pacientes a las que se les inyectó el Tc^{99} , excepto en una paciente por problemas técnicos. Analizamos la concordancia entre el SPECT-TC y la laparoscopia, en cuanto a localización, bilateralidad y número de ganglios centinela detectados. Observamos una concordancia alta ($K=0.836$) para la detección bilateral, que se puede justificar por la alta detección bilateral del estudio, un 80% de las pacientes presentaron drenaje bilateral en el SPETC-TC y un 86,7% en la laparoscopia. Observamos una moderada concordancia en la localización anatómica del ganglio centinela ($K=0.415$) y en cuanto al

número de ganglios centinela detectados ($K=0.44$) por SPECT-TC y por laparoscopia. En nuestro estudio observamos que la imagen preoperatoria permite orientar al cirujano para la localización del ganglio centinela, especialmente en los casos de drenaje linfático anómalo, pero dudamos de su aplicabilidad de manera rutinaria si la técnica es realizada por cirujanos con experiencia que hayan completado la curva de aprendizaje por su moderada concordancia.

En cuanto a la **Vía de Abordaje**, el ganglio centinela ha sido realizado a lo largo del tiempo tanto por laparotomía como por laparoscopia, y en los últimos años también mediante cirugía robótica. La laparoscopia presenta múltiples ventajas sobre la laparotomía, como menor sangrado operatorio y menor dolor postoperatorio, ampliamente demostrado en la literatura, pero además produce una amplificación del campo quirúrgico permitiendo tanto una disección minuciosa de los espacios anatómicos como una mejor visualización de los posibles ganglios centinela (79). La laparoscopia y la robótica presentan mayor sensibilidad y mejores tasas de detección que la laparotomía para la detección de ganglios centinela en el cáncer de cérvix, según un metaanálisis publicado en 2015 por Kadkhodayan (68). Es importante recalcar que la detección de ganglio centinela es un procedimiento quirúrgico que debe ser realizado por cirujanos con experiencia en laparoscopia avanzada. En nuestro estudio todos los procedimientos quirúrgicos de detección de ganglio centinela se realizaron por laparoscopia y por dos cirujanos con una amplia experiencia en laparoscopia avanzada.

Para obtener elevadas tasas de detección y de detección bilateral, es de suma importancia la **Curva de Aprendizaje** de los cirujanos. En 2003 Plante señala la importancia de la curva de aprendizaje, observando que la tasa de detección y la detección bilateral mejoraba según avanzaba el estudio, demostrando una diferencia estadísticamente significativa en la mejora de la detección en las últimas 15 pacientes incluidas en el estudio (48). Múltiples estudios han demostrado que la curva de aprendizaje de los cirujanos es un

factor determinante en la tasa de detección (58,65,66). El número de casos necesarios para completar la curva de aprendizaje para la aplicación de la biopsia selectiva de ganglio centinela con seguridad oncológica ha sido determinado por tipo de tumor. En el cáncer de vulva se ha estimado que es necesario realizar la técnica de ganglio centinela en 10 casos consecutivos para completar la curva de aprendizaje (80). En el cáncer de mama se llegó a la conclusión de que era necesario completar el procedimiento en 20-30 pacientes, ya que, los cirujanos que habían realizado más de 20 procedimientos tenían mejores tasas de detección y menores tasas de falsos negativos (81). En el caso de cáncer de cérvix se puede suponer que la curva de aprendizaje requerirá la realización del procedimiento en un número elevado de pacientes debido a la complejidad del drenaje linfático del cérvix, pero también hay que tener en cuenta que cirujanos con amplia experiencia en laparoscopia avanzada, en detección de ganglio centinela en mama y vulva presentaran curvas de aprendizaje más cortas (48). Se ha observado un aumento de la tasa de detección de ganglio centinela con el aumento de la experiencia del cirujano, sin establecerse un número aproximado de procedimientos requeridos para completar la curva de aprendizaje, aunque se ha sugerido que 10 casos consecutivos son suficientes para completar la curva de aprendizaje de la BSGC en cáncer de cérvix (82). En nuestro estudio todos los casos fueron realizados por los mismos cirujanos con una amplia experiencia en detección de ganglio centinela en mama, vulva y endometrio. La alta tasa de detección en nuestro estudio puede justificarse principalmente por el hecho de que la cirugía fue realizada en todos los casos por dos cirujanos con amplia experiencia en cirugía laparoscópica avanzada y en detección de ganglio centinela en otros tumores ginecológicos. Es importante recalcar que la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica multidisciplinar, que incluye el trabajo coordinado de ginecólogos oncólogos, médicos nucleares y anatomopatólogos, todos deben completar una curva de aprendizaje para asegurar la calidad en la aplicación de la técnica con seguridad oncológica (83)

Los ganglios centinela se clasifican según su localización anatómica. Manitz en 2006 publicó un artículo en el que intentaba definir las regiones anatómicas donde se localizaban los ganglios centinela con el fin de unificar la terminología, así pues clasificó los ganglios centinela en seis regiones anatómicas: paraórticos, iliacos comunes (aquellos encontrados entre la bifurcación de la aorta y la bifurcación de la iliaca), iliacos externos (los ganglios encontrados a lo largo de la iliaca externa), interiliacos (aquellos ganglios mediales a la arteria y vena iliaca externa, en la fosa obturatriz y en la bifurcación de la iliaca), iliacos internos (ganglios mediales a la arteria iliaca interna en los que incluía los presacros) y parametriales (84). No todos los autores han adaptado esta terminología en sus artículos para la clasificación de los ganglios centinela, siendo la terminología más comúnmente utilizada aquella que describe la localización según el vaso más cercano, encontrándose así ganglios centinela: iliacos externos, obturatrizes, iliacos internos, iliacos comunes, presacros, paraórticos y parametriales (85). El 80% de los ganglios centinela resecados se localizan en las cadenas iliacas externas, internas y obturatrizes, denominándose ganglios de drenaje típico, ya que son resecados con la linfadenectomía pélvica de manera habitual (85). Pero se ha observado que un porcentaje no despreciable de ganglios centinela se localizan en cadenas ganglionares que no se resecan en la linfadenectomía pélvica sistemática, como son los ganglios paraórticos, iliacos comunes y presacros, denominándose **Ganglios Centinela de Drenaje Atípico o Anómalo**. En la literatura encontramos artículos que describen hasta un 20% de ganglios centinela en localizaciones atípicas, con el consiguiente riesgo de recurrencia, ya que si presentaran metástasis y no se realizará la biopsia selectiva de ganglio centinela quedarían “in situ”, infradiagnosticando a la paciente (62,86). Este hecho podría ayudar a explicar el 12-15% de las pacientes en estadios iniciales de cáncer de cérvix que sin metástasis ganglionares en los ganglios de la linfadenectomía pélvica al diagnóstico presentan recidivas loco-regionales (87). En nuestro estudio encontramos un 13,9% de ganglios centinela de drenaje

atípico (parametrial, paraórtico, iliaco común y presacro). De los 13 ganglios centinela con infiltración tumoral 2 de ellos se localizaron en zona de drenaje atípicas, 1 presacro y otro iliaco común. Una paciente presentó un único ganglio centinela presacro, con una micrometástasis de 0,73mm, siendo el único ganglio afecto encontrado. Si no hubiéramos realizado el ganglio centinela, 2 pacientes de nuestro estudio habrían sido infradiagnosticadas con el consiguiente riesgo de recurrencia.

Los **Ganglios Centinela de Localización Parametrial** son difíciles de detectar, tanto con colorantes vitales como con radiotrazador. El Tc^{99} es inyectado en el cérvix, siendo el parametrio un punto de alta concentración de radiactividad impidiendo la detección de ganglios centinela aislados con gamma-sonda. Es posible la detección de ganglios centinela parametriales mediante la inyección de colorantes vitales, siempre y cuando no se produzca la extravasación del tinte al parametrio produciendo su coloración generalizada. Se ha observado una mayor tasa de detección de ganglios centinela parametriales con el uso de colorantes vitales (85). La importancia de la detección de ganglios centinela parametriales está en discusión, ya que no se conoce el significado pronóstico de los mismos, incluso algunos artículos niegan que lo tengan, y además se realiza la exéresis de los parametrios junto con la pieza quirúrgica al realizarse la histerectomía radical (88). En estos momentos en los que la radicalidad de la cirugía de cáncer de cérvix en estadios iniciales esta en discusión, sugiriendo la posibilidad de realizar conización o histerectomía simple en tumores menores de 2cm podría ganar importancia la detección de ganglios centinela parametriales (89,90). En nuestro estudio un 2,3% de los ganglios centinelas fueron parametriales, detectados con azul de metileno, y no presentaron metástasis tras el estudio histológico. En las piezas quirúrgicas de la histerectomía radical se detectaron ganglios parametriales en 3 pacientes sin encontrarse metástasis en ninguno de ellos.

El **Análisis Histológico Intraoperatorio** de los ganglios centinela es un paso fundamental de la técnica, ya que determina la actitud terapéutica intraoperatoria, si el/los ganglios centinela presenta metástasis, la paciente recibe tratamiento con quimioterapia y radioterapia, realizando una linfadenectomía paraórtica para determinar los campos de radiación; y si son negativos se realiza la cirugía radical completa. El problema surge con el hecho de que la biopsia intraoperatoria presenta una baja sensibilidad y una alta tasa de falsos negativos, a expensas mayoritariamente de la incapacidad para diagnosticar depósitos tumorales de bajo volumen. La sensibilidad del estudio histológico intraoperatoria descrita en la literatura varía del 22.7% al 64,3% (25,68,91,92). La baja sensibilidad de la biopsia intraoperatoria se justifica por la baja detección de micrometástasis, siendo una limitación de la técnica. Para la detección de enfermedad tumoral de bajo volumen, entendiéndose como tal la presencia de micrometástasis y células tumorales aisladas, es necesario el estudio de la muestra anatomopatológica mediante seriación macroscópica e inmunohistoquímica, técnicas que requieren tiempo, no pudiendo ser realizadas de manera intraoperatoria. Es necesario el desarrollo de técnicas de estudio histológico rápido para la detección de micrometástasis de manera intraoperatoria. En nuestro estudio encontramos metástasis ganglionares en el 26,6% de las pacientes del estudio, un porcentaje mayor que el descrito en la literatura en pacientes con estadios iniciales de cáncer de cérvix que varía entre el 15 y el 20% (69). En nuestra serie no encontramos una alta proporción de factores de riesgo de recurrencia histológico, presentando tumores con un tamaño medio de 2,01cm, solo un 34% presentaban ILV y un 31% de las pacientes presentaban tumores pobremente diferenciados (G3). En principio no hay una concordancia entre los hallazgos histológicos y el alto porcentaje de metástasis ganglionares, lo que podría justificarse por el pequeño tamaño de la muestra. En nuestro estudio el análisis histológico intraoperatorio presentó una sensibilidad del 76,9%, mayor que la descrita en la literatura, no detectando micrometástasis en dos ganglios centinela de dos

pacientes diferentes. Es importante recalcar la importancia de la experiencia de los anatomopatólogos en el estudio de piezas quirúrgicas de ginecología oncológica, ya que la curva de aprendizaje es aplicable en todas las especialidades. En nuestro estudio todas los ganglios centinela fueron analizadas por los mismos dos anatomopatólogos con una amplia experiencia en análisis histológico de piezas quirúrgicas de ginecología oncológica, y estudio tanto intraoperatorio como diferido de ganglio centinela de mama y vulva.

La prevalencia de **Micrometástasis** en los ganglios centinela es del 4-15% (92). La importancia del diagnóstico de micrometástasis en el ganglio centinela recae en su valor pronóstico, aunque hay pocos datos publicados hasta el momento, todo apunta a un peor pronóstico en aquellas pacientes que presentan micrometástasis. Horn en 2008 publica una serie de 894 pacientes con un seguimiento total de 84 meses, observando un mayor riesgo de recurrencia y muerte por enfermedad en aquellas pacientes con micrometástasis en el/los ganglios centinela, sugiriendo que ante el hallazgo intraoperatorio de micrometástasis se debería cambiar el plan terapéutico sustituyendo la cirugía radical por tratamiento con quimioterapia y radioterapia (93). Cibula publica en 2012 un estudio retrospectivo multicéntrico en el que incluye 645 pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales, observando que las pacientes con micrometástasis en el ganglio centinela al diagnóstico presentaban la misma supervivencia global que aquellas con macrometástasis, no siendo así en los casos en el que el ganglio centinela presenta células tumorales aisladas (54). En nuestro estudio dos pacientes presentaron micrometástasis en el ganglio centinela, siendo éste el único ganglio afecto al diagnóstico, ambas recibieron tratamiento adyuvante por este motivo, una de ellas solo radioterapia por no presentar ningún factor de riesgo histológico de recurrencia, y la segunda paciente recibió tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. Ambos pacientes se encuentran libre de enfermedad tras 17 y 7 meses de seguimiento, respectivamente.

Actualmente el retraso de la edad en la que las mujeres tienen su primer hijo y los programas de cribado citológico poblacional, han hecho que aumente el diagnóstico de cáncer de cérvix en mujeres jóvenes que no han cumplido su deseo genésico. Una posibilidad terapéutica en estos casos es la realización de una cirugía preservadora de la fertilidad como la traquelectomía radical, que permite resear el cérvix y los parametrios manteniendo el cuerpo uterino, haciendo posible una gestación posterior. La **Traquelectomía Radical** ha demostrado ser una cirugía oncológicamente segura, en tumores menores de 2 cm, en ausencia de afectación ganglionar (94,95). Es fundamental conocer el estado ganglionar previo a la realización de una traquelectomía, ya que la afectación ganglionar es una contraindicación absoluta para su realización. La biopsia selectiva de ganglio centinela permite conocer el estado ganglionar en el mismo acto quirúrgico, en ausencia de esta técnica algunos equipos quirúrgicos realizan el tratamiento en dos tiempos, una primera cirugía para realizar la linfadenectomía pélvica, y en un segundo tiempo, si no hay afectación ganglionar, realizan la traquelectomía radical (96). En 2011 Du publican una serie de 68 pacientes a las que realizan biopsia selectiva de ganglio centinela con posterior linfadenectomía pélvica previa traquelectomía radical, reportan un cambio terapéutico en el 11,8% de las pacientes por presentar metástasis ganglionares en la biopsia intraoperatoria sin detectar ningún falso negativo, concluyendo que la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica mínimamente invasiva y precisa que puede ayudar a seleccionar a pacientes que se beneficiarían de una cirugía preservadora de la fertilidad (52). En nuestro estudio 3 pacientes fueron programadas para traquelectomía radical más biopsia selectiva de ganglio centinela. En la primera paciente se identificaron 2 ganglios centinela bilaterales, informándose los dos como negativos en la biopsia intraoperatoria, realizándose una traquelectomía simple sin incidencias, sin presentar metástasis en el estudio histológico diferido, tras 31 meses de seguimiento la paciente se encuentra libre de enfermedad y actualmente está intentando

gestación. En la segunda paciente se detectaron 5 ganglios centinela bilaterales siendo todos ellos negativos en la biopsia intraoperatoria, realizándose la traquelectomía radical sin incidencias, ningún ganglio presentó metástasis tras el estudio histológico definitivo, actualmente se encuentra libre de enfermedad 19 meses después de la cirugía, y no ha comenzado a buscar gestación aun. En la tercera paciente se detectaron 3 ganglios centinela bilaterales, observándose en el estudio histológico intraoperatorio infiltración tumoral en dos de ellos, realizándose una linfadenectomía paraórtica con posterior tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante. En nuestro estudio la biopsia selectiva de ganglio centinela identificó de manera intraoperatoria un caso en el que no estaba indicado la traquelectomía radical, evitando su realización, modificó el tratamiento en 1 de 3 pacientes programadas para cirugía preservadora de la fertilidad.

La técnica de ganglio centinela no es inocua pudiendo presentar **Efectos Adversos**. Con la inyección de colorantes vitales se han descrito complicaciones, siendo la más grave el shock anafiláctico que presenta una frecuencia del 1-2% (97). Otros efectos adversos leves descrito son la urticaria azul, la coloración verde de la orina y la falsa disminución transitoria de la saturación de oxígeno sin concordancia con la gasometría arterial (48). No se ha descrito ninguna reacción adversa tras la inyección de Tc⁹⁹. En nuestro estudio no se registró ninguna reacción adversa tras la inyección de azul de metileno ni de Tc⁹⁹.

Todos estos datos se inclinan a favor de que la biopsia selectiva de ganglio centinela aumenta la sensibilidad de la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales de cáncer de cérvix. En un estudio caso-control publicado por Covens en 2010, en el que los controles son pacientes a las que se les ha realizado la linfadenectomía pélvica y los casos pacientes a las que se les ha realizado biopsia selectiva de ganglio centinela, observa una detección de un 7% de metástasis ganglionares en el grupo de controles vs un 17% en el grupo de casos. Concluye que la biopsia selectiva de ganglio centinela es más sensible para la

detección de metástasis ganglionares que la linfadenectomía pélvica, justificado por la detección de ganglios en localizaciones atípicas y la ultraestadificación de los ganglios centinela (98). En nuestra serie se produjo un cambio terapéutico en 5 de las 30 pacientes incluidas debido al hallazgo intraoperatorio de infiltración tumoral ganglionar, evitando la comorbilidad de asociar radioterapia y cirugía. Además se diagnosticaron 2 ganglios centinela con micrometástasis tras la ultraestadificación en dos pacientes, realizándose tratamiento adyuvante posterior. Por lo tanto, en nuestra serie se ha producido un cambio terapéutico en el 23,3% de las pacientes por hallazgos en el ganglio centinela.

De la revisión de la literatura podemos concluir que, en pacientes con cáncer de cérvix en estadios iniciales, la biopsia selectiva de ganglio centinela es una técnica con alta sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares y una baja tasa de falsos negativos, siempre y cuando se utilice la inyección combinada de Tc⁹⁹ y azul de metileno, haya detección bilateral y sea realizada por cirujanos expertos. La biopsia selectiva de ganglio centinela debe ser realizada por un equipo multidisciplinar que incluya ginecólogos oncólogos, médicos nucleares y anatomopatólogos, completando conjuntamente la curva de aprendizaje. La detección de ganglio centinela permite detectar ganglios de drenaje atípico y metástasis de bajo volumen, así como realizar un estudio histológico intraoperatorio que puede modificar el protocolo quirúrgico y terapéutico de las pacientes, con implicaciones en el pronóstico y supervivencia global. El SPECT-TC puede ayudar en la localización de ganglios centinela de localización atípica, especialmente durante la curva de aprendizaje. Hay que recalcar la importancia del desarrollo de nuevas técnicas de estudio histológico intraoperatorio que aumente la sensibilidad para la detección de micrometástasis.

La cuestión actual es si es el momento de sustituir la linfadenectomía pélvica por la biopsia selectiva de ganglio centinela en la estadificación del cáncer de cérvix en estadios iniciales. Lo cierto es que todavía no hay suficiente evidencia científica para dejar de realizar

la linfadenectomía pélvica completa, ya que sería necesario un gran número de pacientes para poder demostrar pequeños cambios en la supervivencia global. Algunos grupos de ginecología oncológica están dejando de realizar linfadenectomía pélvica sistemática en pacientes con tumores menores de 2cm, sin ILV y con ganglios centinela bilaterales negativos debido a la baja tasa de falsos negativos y la alta sensibilidad de la biopsia selectiva del ganglio centinela (99). En nuestro estudio se podía haber evitado la linfadenectomía pélvica en el 46,6% de las pacientes, ya que presentaron tumores menores de 2cm, sin ILV y ganglios centinela negativos. Actualmente se está llevando a cabo un segundo estudio multicéntrico, SENTICOL 2, que va a evaluar la realización de la biopsia selectiva de ganglio centinela exclusivamente vs ganglio centinela más linfadenectomía pélvica, este estudio podrá revelar más datos.

6. CONCLUSIONES

1. La Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela es una técnica precisa y segura para la detección de metástasis ganglionares en estadios iniciales de cáncer de cérvix.

2. En estadios iniciales de cáncer de cérvix la técnica combinada de inyección de Tc⁹⁹ y azul de metileno conjuntamente con la detección bilateral de ganglios centinela permite realizar un mapeo linfático con una baja tasa de falsos negativos.

3. La Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela aumenta la sensibilidad de detección de metástasis ganglionares, debido a la detección de depósitos tumorales de bajo volumen y la localización de ganglios en regiones anatómicas atípicas.

4. La detección de Ganglio Centinela mediante laparoscopia es fiable, segura y permite la realización de la cirugía de manera mínimamente invasiva.

5. El SPECT-TC presenta una moderada concordancia con respecto a la detección laparoscópica, pudiendo ayudar a localizar ganglios centinela de localización atípica.

6. Los ganglios centinela en cáncer de cérvix se localizan con más frecuencia en las cadenas ganglionares iliacas externas y obturatrices.

7. La detección de Ganglio Centinela permite la localización de ganglios de localización atípica.

8. La ultraestadificación del ganglio centinela permite detectar un porcentaje de pacientes con un aumento de riesgo de recidiva y muerte por enfermedad, que requieren tratamiento adyuvante y serían infradiagnosticadas por los métodos de análisis histológicos convencionales.

9. El estudio histológico intraoperatorio de el/los ganglios centinela permite realizar un cambio terapéutico, y seleccionar pacientes candidatas a cirugía preservadora de la fertilidad.

10. El estudio histológico intraoperatorio presenta una baja sensibilidad para la detección de metástasis ganglionares, a expensas de la baja detección de micrometástasis.

7. REFENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virchow R. Lectura IX: Pyanemia and Leucocytosipathologicals. Cellular pathology as based uno physiology and history. New Cork: Dover Publ Inc, 1971:221-229.
2. Braithwaite LR. The flow of lymph from ileocecal angle and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. Br J Surg 1923; 117-26.
3. Cabañas RM. An approach for the Treatment of Penile. Cancer. 1977 Feb;39(2):456–66.
4. Cabañas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. Urol Clin North Am. 1992 May;19(2):267–76.
5. Morton DL1, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, Foshag LJ CA. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg. 1992 Apr;127(4):392–9.
6. Morton DL, Thompson JF, Essner R, Elashoff R, Stern SL, Nieweg OE, et al. Validation of the accuracy of intraoperative lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for early-stage melanoma: a multicenter trial. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial Group. Ann Surg. 1999 Oct;230(4):453–63; discussion 463–5.
7. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. Surg Oncol. 1993 Dec;2(6):335–9; discussion 340.
8. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. J Natl Cancer Inst. 2006 May

3;98(9):599–609.

9. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2006 Dec;7(12):983–90.
10. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol.* 1992 Apr;79(4):490–7.
11. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994 Aug;84(2):163–7.
12. Levenback C, Burke TW, Morris M, Malpica A, Lucas KR, Gershenson DM. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1995 Nov;59(2):216–20.
13. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):351–61.
14. Veronesi U, Paganelli G, Viale G, Luini A, Zurrida S, Galimberti V, et al. A randomized comparison of sentinel-node biopsy with routine axillary dissection in breast cancer. *N Engl J Med.* 2003 Aug 7;349(6):546–53. 4519
15. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 20;26(6):884–9.

16. Morton DL, Thompson JF, Cochran AJ, Mozzillo N, Elashoff R, Essner R, et al. Sentinel-node biopsy or nodal observation in melanoma. *N Engl J Med*. 2006 Sep 28;355(13):1307–17.
17. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol*. 1996 Aug;62(2):169–73.
18. Echt ML, Finan MA, Hoffman MS, Kline RC, Roberts WS, Fiorica J V. Detection of sentinel lymph nodes with lymphazurin in cervical, uterine, and vulvar malignancies. *South Med J*. 1999 Feb;92(2):204–8.
19. Greer BE, Koh W-J, Abu-Rustum NR, Apte SM, Campos SM, Chan J, et al. Cervical Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Dec;8(12):1388–416.
20. Diest PJ Van, Holzel H. Cervical cancer. *J Clin Pathol*. 2002;Apr;55(4):241–2.
21. De Cicco C, Cremonesi M, Chinol M, Bartolomei M, Pizzamiglio M, Leonardi L, et al. Optimization of axillary lymphoscintigraphy to detect the sentinel node in breast cancer. *Tumori*. 1997 Mar-Apr;83(2):539–41.
22. Klapdor R, Mücke J, Schneider M, Länger F, Gratz K-F, Hillemanns P, et al. Value and advantages of preoperative sentinel lymph node imaging with SPECT/CT in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Feb;24(2):295–302.
23. Handgraaf HJM, Verbeek FPR, Tummers QRJG, Boogerd LSF, van de Velde CJH, Vahrmeijer AL, et al. Real-time near-infrared fluorescence guided surgery in gynecologic oncology: A review of the current state of the art. *Gynecol Oncol*. 2014 Dec;135(3):606–13.

24. van der Vorst JR, Hutteman M, Gaarenstroom KN, et al. Optimization of NIR fluorescent sentinel lymph node mapping in cervical cancer patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Nov;21(8):1472–8.
25. Martínez A, Mery E, Filleron T, Boileau L, Ferron G, Querleu D. Accuracy of intraoperative pathological examination of SLN in cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):525–9.
26. Okamoto S, Niikura H, Nakabayashi K, Hiyama K, Matoda M, Takeshima N, et al. Detection of sentinel lymph node metastases in cervical cancer: assessment of KRT19 mRNA in the one-step nucleic acid amplification (OSNA) method. *Gynecol Oncol*. 2013 Sep;130(3):530–6.
27. Häfner N, Gajda M, Altgassen C, Hertel H, Greinke C, Hillemanns P, et al. HPV16-E6 mRNA is superior to cytokeratin 19 mRNA as a molecular marker for the detection of disseminated tumour cells in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer by quantitative reverse-transcription PCR. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):1842–6.
28. Jeantet D, Schwarzmann F, Tromp J, Melchers WJG, van der Wurff A a M, Oosterlaken T, et al. NucliSENS EasyQ HPV v1 test - Testing for oncogenic activity of human papillomaviruses. *J Clin Virol*. 2009 Jul;45 Suppl 1:S29–37.
29. Schwartz GF, Giuliano AE, Veronesi U. Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast, April 19-22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Cancer*. 2002 May 15;94(10):2542–51.
30. Wang HY, Sun JM, Lu HF, Shi DR, Ou ZL, Ren YL FS. Cancer, Micrometastases detected by cytokeratin 19 expression in sentinel lymph nodes of patients with early cervical. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):643–8.

31. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin.* 2015 Mar;65(2):87–108.
32. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer.* 2013 Apr;49(6):1374–403.
33. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. *Vaccine.* 2012 Nov 20;30 Suppl 5:F12–23.
34. van de Lande J, Torrensa B, Raijmakers PGHM, Hoekstra OS, van Baal MW, Brölmann HAM, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2007 Sep;106(3):604–13.
35. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical Human Papillomavirus Prevalence in 5 Continents: Meta-Analysis of 1 Million Women with Normal Cytological Findings. *J Infect Dis.* 2010 Dec 15;202(12):1789–99.
36. International Agency Research on Cancer. WHO histological classification of tumours of the uterine cervix. <http://screening.iarc.fr/atlasclassifwho.php>
37. Pecorelli S. International Journal of Gynecology and Obstetrics Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva , cervix , and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009 May;105(2):103–4.
38. Eiriksson LR, Covens a. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? *BJOG.* 2012 Jan;119(2):129–33.
39. Landoni F, Manco A, Colombo A, Placa F, Milani R, Perego P, et al. Randomised

- study of radical surgery versus radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet*. 1997 Aug 23;350(9077):535–40.
40. Chung HH, Park N-H, Kim JW, Song Y-S, Chung J-K, Kang S-B. Role of integrated PET-CT in pelvic lymph node staging of cervical cancer before radical hysterectomy. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;67(1):61–6.
 41. Dekindt C, Stoeckle E, Thomas L, Floquet A, Kind M, Brouste V, et al. Laparoscopic interiliacal lymphadenectomy in cancer of the uterine cervix: still the gold standard? A propos lymph node recurrences in 190 treated patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Sep;34(5):473–80.
 42. Querleu D, Leblanc E, Cartron G, Narducci F, Ferron G, Martel P. Audit of preoperative and early complications of laparoscopic lymph node dissection in 1000 gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1287–92.
 43. Achouri a., Huchon C, Bats a. S, Bensaid C, Nos C, Lécure F. Complications of lymphadenectomy for gynecologic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013 Jan;39(1):81–6.
 44. Dargent D, Martin X, Mathevet P. Laparoscopic assessment of the sentinel lymph node in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2000 Dec;79(3):411–5.
 45. Verheijen RH, Pijpers R, Diest PJ Van, Burger CW, Buist MR, Kenemans P. Sentinel node detection in cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):135–8.
 46. Buist MR, Pijpers RJ, van Lingen A, van Diest PJ, Dijkstra J, Kenemans P, et al. Laparoscopic detection of sentinel lymph nodes followed by lymph node dissection in patients with early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Aug;90(2):290–6.
 47. Barranger E, Grahek D, Cortez A, Talbot JN, Uzan S, Darai E. Laparoscopic sentinel

- lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3003–9.
48. Plante M, Renaud M-C, Têtu B, Harel F, Roy M. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2003 Dec;91(3):494–503.
 49. Rob L, Strnad P, Robova H, Charvat M, Pluta M, Schlegerova D, et al. Study of lymphatic mapping and sentinel node identification in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005 Aug;98(2):281–8.
 50. Wydra D, Sawicki S, Wojtylak S, Bandurski T, Emerich J, Wojtylaky S, et al. Sentinel node identification in cervical cancer patients undergoing transperitoneal radical hysterectomy: a study of 100 cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):649–54.
 51. Altgassen C, Hertel H, Brandstädt A, Köhler C, Dürst M, Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2943–51.
 52. Du X-L, Sheng X-G, Jiang T, Li Q-S, Yu H, Pan C-X, et al. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2011 May 2;11:157.
 53. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa MA, Dubé V, et al. Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer: is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol*. 2010 Jan;116(1):28–32.
 54. Cibula D, Abu-Rustum NR, Dusek L, Zikán M, Zaal a, Sevcik L, et al. Prognostic significance of low volume sentinel lymph node disease in early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 Mar;124(3):496–501.

55. Di Stefano AB, Acquaviva G, Garozzo G, Barbic M, Cyjeticanin B, Meglic L, et al. Lymph node mapping and sentinel node detection in patients with cervical carcinoma: a 2-year experience. *Gynecol Oncol*. 2005 Dec;99(3):671–9.
56. Lantzsch T, Wolters M, Grimm J, Mende T, Buchmann J, Sliutz G, et al. Sentinel node procedure in Ib cervical cancer: a preliminary series. *Br J Cancer*. 2001 Sep 14;85(6):791–4.
57. van Dam PA, Hauspy J, Vanderheyden T, Sonnemans H, Spaepen A, Eggenstein G, et al. Intraoperative sentinel node identification with Technetium-99m-labeled nanocolloid in patients with cancer of the uterine cervix: a feasibility study. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Mar-Apr;13(2):182–6.
58. Angioli R, Palaia I, Cipriani C, Muzii L, Calcagno M, Gullotta G, et al. Role of sentinel lymph node biopsy procedure in cervical cancer: a critical point of view. *Gynecol Oncol*. 2005 Feb;96(2):504–9.
59. Lin YS, Tzeng CC, Huang KF, Kang CY, Chia CC, Hsieh JF. Sentinel node detection with radiocolloid lymphatic mapping in early invasive cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Mar-Apr;15(2):273–7.
60. Silva LB, Silva-Filho AL, Traiman P, Triginelli S a., Flávia De Lima C, Ferrari Siqueira C, et al. Sentinel node detection in cervical cancer with 99mTc-phytate. *Gynecol Oncol*. 2005 May;97(2):588–95.
61. Darlin L, Persson J, Bossmar T, Lindahl B, Kannisto P, Måsbäck A, et al. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm. *Gynecol Oncol*. 2010 May;117(2):266–9.
62. Du X-L, Sheng X-G, Jiang T, Li Q-S, Yu H, Pan C-X, et al. Sentinel lymph node

- biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer. *BMC Cancer*. 2011 May 2;11:157.
63. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011 May 1;29(13):1686–91.
 64. Diaz JP, Gemignani ML, Pandit-Taskar N, Park KJ, Murray MP, Chi DS, et al. Sentinel lymph node biopsy in the management of early-stage cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2011 Mar;120(3):347–52.
 65. Roy M, Bouchard-Fortier G, Popa I, Grégoire J, Renaud M-C, Têtu B, et al. Value of sentinel node mapping in cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2011 Aug;122(2):269–74.
 66. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens a. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 May;105(2):285–90.
 67. Roca I, Caresia AP, Gil-Moreno A, Pifarre P, Aguade-Bruix S, Castell-Conesa J, et al. Usefulness of sentinel lymph node detection in early stages of cervical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005 Oct;32(10):1210–6.
 68. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: a systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan;41(1):1–20.
 69. Wu Y, Li Z, Wu H, Yu J. Sentinel lymph node biopsy in cervical cancer: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2013 Nov;1(6):1025–30.

70. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Lin WM, Erdman W, Deavers M, et al. Lymphatic mapping and sentinel node identification in patients with cervix cancer undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):688–93.
71. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2007 May;105(2):285–90.
72. Lécuru F, Mathevet P, Querleu D, Leblanc E, Morice P, Daraï E, et al. Bilateral negative sentinel nodes accurately predict absence of lymph node metastasis in early cervical cancer: Results of the SENTICOL study. *J Clin Oncol*. 2011 May;29(13):1686–91.
73. Jewell EL, Huang JJ, Abu-Rustum NR, Gardner GJ, Brown CL, Sonoda Y, et al. Detection of sentinel lymph nodes in minimally invasive surgery using indocyanine green and near-infrared fluorescence imaging for uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol*. 2014 May;133(2):274–7.
74. Darin MC, Gómez-Hidalgo NR, Westin SN, Soliman PT, Escobar PF, Frumovitz M, et al. Role of Indocyanine Green in Sentinel Node Mapping in Gynecologic Cancer: Is Fluorescence Imaging the New Standard? *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb 1;23(2):186–93.
75. Lambaudie E, Collinet P, Narducci F, Sonoda Y, Papageorgiou T, Carpentier P, et al. Laparoscopic identification of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: prospective study using a combination of patent blue dye injection and technetium radiocolloid injection. *Gynecol Oncol*. 2003 Apr;89(1):84–7.
76. Fotiou S, Zarganis P, Vorgias G, Trivizaki E, Velentzas K, Akrivos T, et al. Clinical

- value of preoperative lymphoscintigraphy in patients with early cervical cancer considered for intraoperative lymphatic mapping. *Anticancer Res.* 2010 Jan;30(1):183–8.
77. Bats A-S, Frati A, Mathevet P, Orliaguet I, Querleu D, Zerdoud S, et al. Contribution of lymphoscintigraphy to intraoperative sentinel lymph node detection in early cervical cancer: Analysis of the prospective multicenter SENTICOL cohort. *Gynecol Oncol.* 2015 May;137(2):264–9.
 78. Hoogendam JP, Veldhuis WB, Hobbelink MGG, Verheijen RHM, van den Bosch MAAJ, Zweemer RP. 99mTc SPECT/CT Versus Planar Lymphoscintigraphy for Preoperative Sentinel Lymph Node Detection in Cervical Cancer: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med.* 2015 May;56(5):675–80.
 79. Díaz-Feijoo B, Gil-Moreno A, Pérez-Benavente M a, Morchón S, Martínez-Palones JM, Xercavins J. Sentinel lymph node identification and radical hysterectomy with lymphadenectomy in early stage cervical cancer: laparoscopy versus laparotomy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2008 Sep-Oct;15(5):531–7.
 80. de Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RH, van Diest PJ, Mourits MJ, et al. Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Clin Oncol.* 2000 Aug;18(15):2811–6.
 81. Wong SL, Edwards MJ, Chao C, Simpson D, McMasters KM. The effect of lymphatic tumor burden on sentinel lymph node biopsy results. *Breast J.* 2002 Jul-Sug;(8)4:192-8.
 82. Frumovitz M, Ramirez PT, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel lymph node detection in women with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S17–20.

83. Gien LT, Covens A, Oncology G, Health S, Centre S. Quality Control in Sentinel Lymph Node Biopsy in Cervical Cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Jun 20;26(18):2930-1.
84. Marnitz S, Köhler C, Bongardt S, Braig U, Hertel H, Schneider A. Topographic distribution of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2006 Oct;103(1):35–44.
85. Rob L, Lukas R, Robova H, Helena R, Halaska MJ, Jiri HM, et al. Current status of sentinel lymph node mapping in the management of cervical cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013 Jul;13(7):861–70.
86. Bats A-S, Mathevet P, Buenerd A, Orliaguet I, Mery E, Zerdoud S, et al. The sentinel node technique detects unexpected drainage pathways and allows nodal ultrastaging in early cervical cancer: insights from the multicenter prospective SENTICOL study. *Ann Surg Oncol*. 2013 Feb;20(2):413–22.
87. Ouldamer L, Marret H, Acker O, Barillot I, Body G. Unusual localizations of sentinel lymph nodes in early stage cervical cancer: a review. *Surg Oncol*. 2012 Sep;21(3):e153–7.
88. Winter R, Haas J, Reich O, Koemetter R, Tamussino K, Lahousen M, et al. Parametrial spread of cervical cancer in patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb;84(2):252–7.
89. Covens A, Rosen B, Murphy J, Laframboise S, DePetrillo AD, Lickrish G, et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? *Gynecol Oncol*. 2002 Jan;84(1):145–9.
90. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: Should conization, simple

- trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care? *Gynecol Oncol.* 2014 Jan;132(1):254–9.
91. Bats A-S, Buénerd A, Querleu D, Leblanc E, Daraï E, Morice P, et al. Diagnostic value of intraoperative examination of sentinel lymph node in early cervical cancer: a prospective, multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2011 Nov;123(2):230–5.
 92. Slama J, Dunder P, Dusek L, Cibula D. High false negative rate of frozen section examination of sentinel lymph nodes in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 May;129(2):384–8.
 93. Horn LC, Hentschel B, Fischer U, Peter D, Bilek K. Detection of micrometastases in pelvic lymph nodes in patients with carcinoma of the cervix uteri using step sectioning: Frequency, topographic distribution and prognostic impact. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov;111(2):276–81.
 94. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. *Lancet Oncol.* 2011 Feb;12(2):192–200.
 95. Xu L, Sun F-Q, Wang Z-H. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011 Nov;90(11):1200–9.
 96. Pareja R, Rendón GJ, Sanz-Lomana CM, Monzón O, Ramirez PT. Surgical, oncological, and obstetrical outcomes after abdominal radical trachelectomy - a systematic literature review. *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):77–82.
 97. Leong SP, Donegan E, Heffernon W, Dean S, Katz JA. Adverse reactions to isosulfan blue during selective sentinel lymph node dissection in melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2000 Jun;7(5):361–6.

98. Gortzak-Uzan L, Jimenez W, Nofech-Mozes S, Ismiil N, Khalifa M a, Dubé V, et al.
Sentinel lymph node biopsy vs. pelvic lymphadenectomy in early stage cervical cancer:
is it time to change the gold standard? *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):28–32.
99. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how
radical should it be? *Gynecol Oncol.* 2013 Oct;131(1):222–30.

ANEXO I- ACRÓNIMOS

AJCC- American Joint Committe

BSGC- Biopsia selectiva de ganglio centinela

CDDP- Cisplatino

CEIC- Comité de Ética e Investigación Clínica

cm- Centímetros

DS- Desviación Estándar

FDA- Food and Drug Administration

FIGO- Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

G- Grado de Diferenciación Celular Histológico (G1 diferenciado, G2 moderadamente diferenciado, G3 pobremente diferenciado)

Gy- Gray

H-SIL- Lesión Escamosa Intraepitelial de alto grado

ILV- Invasión Linfovacular

IMC- Índice de Masa Corporal

MBq- Megabequerelios

Mci- Milicurios

ml- Mililitros

mm- Milímetros

mRNA- Ácido Ribonucleico Mensajero

NCCN- National Comprehensive Cancer Network

nm- nanómetros

OMS- Organización Mundial de la Salud

OSNA- One-Step Nucleic Acid Amplification

PCR- Reacción en Cadena de la Polimerasa

PET- Tomografía por Emisión de Positrones

RM- Resonancia Magnética

SPECT- Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica

TAE- Tasa Poblacional Ajustada a la Edad

TC- Tomografía Computarizada

Tc⁹⁹- Tecnecio 99

VPH- Virus del Papiloma Humano

K- Coeficiente Kappa

µm- Micras

ANEXO II- Índice de Figuras

Figura 1. Detección de ganglio centinela con Azul de Metileno.....	13
Figura 2. Imágenes de SPECT-TC preoperatorio.....	14
Figura 3. Detección de ganglio centinela con gamma-sonda.....	15
Figura 4. Detección de ganglio centinela con Verde de Indocianina.....	16
Figura 5. Micrometástasis detectada con técnica Inmunohistoquímica (Pancitoqueratinas AE1/AE3).....	18
Figura 6- Incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix por áreas geográficas (31).....	19
Figura 7. Prevalencia de infección por VPH en mujeres con citología normal, meta-análisis basado en 1.016.719 mujeres (35).....	22
Figura 8. Protocolo de la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de cérvix.....	44
Figura 9. Localización de ganglios centinela mediante SPECT-TC	56
Figura 10. Localización anatómica de los ganglios centinela por laparoscopia.....	59
Figura 11. Localización anatómica de los ganglios centinela positivos para infiltración tumoral (círculo rojo).....	62

ANEXO III- Índice de Tablas

Tabla 1. Tipos histológicos de cáncer de cérvix (OMS, 2003) (36).....	24
Tabla 2. Estadificación FIGO del cáncer de cérvix de 2009 (37).....	26
Tabla 3. Antecedentes personales de las pacientes del estudio.....	52
Tabla 4. Características histológicas de las pacientes del estudio.....	54
Tabla 5. Número de ganglios centinela detectados por paciente.....	58
Tabla 6. Características de las pacientes con metástasis ganglionares.....	63
Tabla 7. Características histológicas y terapia inicial de las pacientes que presentaron recidivas tumorales.....	67

ANEXO IV- Índice de Gráficos

Gráfico 1. Esquema de tratamiento del cáncer de cérvix en estadios iniciales propuesto en nuestra hipótesis.....	40
Gráfico 2. Ganglios centinela detectados (63 ganglios Tc ⁹⁹ +Azul positivos, 14 Tc ⁹⁹ positivos y 9 Azul positivos).....	60
Gráfico 3. Pacientes del estudio según técnica de detección y resultados histológicos.....	64
Gráfico 4. Curva de supervivencia Kaplan-Meier.....	68

